

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Andreas H. Mahnken

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Die Sicherheit in der Off-Label-Verwendung eines Verschluss-Systems (Angio-Seal™) nach Punktion der *Arteria femoralis communis* in der interventionellen Radiologie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Nader Hallal

aus Habbouch-Libanon

Marburg, 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 18.09.2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. A. Mahnken

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. B. Schieffer

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
”وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا“
”سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ“

أَهْدِي رِسَالَةَ الدُّكْتُورَاهِ هَذِهِ لِوَالِدَيَّ وَوَالِدَتِي أَطَالَ اللَّهُ بِعُمْرِهِمَا
وِإِلَى زَوْجَتِي الْمُخْلِصَةِ وَأَحْبَاءِ قَلْبِي أَوْلَادِي مَهْدِي وَمَيْسُونِ
حَفِظَهُمُ اللَّهُ

gewidmet

Meinen Eltern
Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Hintergrund	6
1. Einleitung	
1.1. Der arterielle Gefäßzugang	7
1.1.1. Historischer Überblick	7
1.1.2. Punktion der <i>Arteria femoralis</i>	8
1.1.3. Technischer Support bei der Arterienpunktion	10
1.1.4. Ante- versus retrograde Punktion der <i>Arteria femoralis</i>	11
1.1.5. Blutstillung nach Punktion der Femoralarterie	12
1.2. Gefäß-Verschluss-Systeme (VS)	15
1.2.1. Einteilung der Verschluss-Systeme	16
1.2.2. Hämostasepads	18
1.2.3. Externe Kompressionshilfen	20
1.2.4. Passive Verschluss-Systeme	24
1.2.5. Aktive Verschluss-Systeme	32
1.2.6. Komplikationen nach Gefäßpunktion	45
1.2.7. Empfehlung der Gesellschaften zur Verwendung von VS	46
1.2.8. Lernkurve	47
1.3. Zielsetzung der Arbeit	48
2. Material und Methoden	49
2.1. Einschlusskriterien	49
2.2. Ausschlusskriterien	49
2.3. Sammeln und Auswerten der Daten	49
2.4. Definition und Auswertung der Zielkriterien	50
2.4.1. Gruppendefinition	50
2.4.2. Definition der Komplikationen	51
2.4.3. Gerinnungsstatus	51
2.4.4. Body-Mass-Index	52
2.5. Statistische Auswertung	52
3. Ergebnisse	53
3.1. Epidemiologische Charakteristika der Gesamtpopulation	53
3.2. Verteilung der Charakteristika auf die Off- und On-Label-Gruppe	55

3.3. Off-Label-Kriterien und Verteilung im Gesamtkollektiv	57
3.4. Indikation zur Punktion	58
3.5. Periprozedurale Medikation	59
3.6. Verteilung der Schleusen auf das Gesamtkollektiv	60
3.7. Verteilung des Angio-Seals™ auf das Gesamtkollektiv	61
3.8. Applikationserfolg	62
3.9. Ergebnisse der primären und sekundären Fragestellung	63
3.9.1. Komplikationen bei Off-Label vs. On-Label	64
3.9.2. Komplikationen in ante- vs. retrograder Punktionsrichtung	65
3.9.3. Alter als Risikofaktor für Komplikationen	66
3.9.4. Risikofaktoren für lokale Komplikationen	68
3.10. Beschreibung der Komplikationen	70
3.10.1. Blutung	70
3.10.2. Gefäßokklusion	70
3.10.3. <i>Aneurysma spurium</i>	71
3.10.4. Sickerblutung	72
4. Zusammenfassung der Ergebnisse	73
5. Diskussion	74
5.1. Datenlage in der Literatur	74
5.2. Diskussion der Ergebnisse	77
5.2.1. Off-Label vs. On-Label	77
5.2.2. Punktionsrichtung	82
5.2.3. Komplikationen	83
5.2.4. Einflussfaktoren	84
5.3. Gesundheitsökonomische Auswirkung	86
6. Schlussfolgerung	87
7. Zusammenfassung	88
8. Summary	90
9. Abkürzungen	92
10. Literaturverzeichnis	94
11. Verzeichnis der akademischen Lehrer	111
12. Danksagung	113

Hintergrund:

Gefäß-Verschluss-Systeme (VS) stellen seit ihrer Entwicklung Anfang der 1990er eine effektive Alternative zur traditionellen manuellen Kompression zum Verschluss der Punktionsstelle nach diagnostischen und therapeutischen Gefäßinterventionen dar. Im Vergleich zur manuellen Kompression verkürzen die VS die Hämostasezeit, ermöglichen eine frühere Mobilisierung sowie eine zeitnahe stationäre Entlassung und erhöhen den Patientenkomfort. Bei regelrechter Anwendung bieten VS eine hohe Sicherheit für den Patienten. Die Sicherheit und Effektivität sind durch mehrere Studien belegt worden. Allerdings werden VS sehr oft abweichend von den Empfehlungen des Herstellers eingesetzt. In der Literatur liegen auch wenige Daten vor, die die Sicherheit solcher „Off-Label“-Anwendungen belegen.

Mit dieser retrospektiven Analyse wollen wir die Rate an lokalen vaskulären Komplikationen nach „Off-Label-Use“ des 6-F- und 8-F-Angio-Seals™ nach Punktion der *Arteria femoralis* untersuchen, des Weiteren sollen die allgemeine Komplikationsrate nach antegrader vs. retrograder Punktion und mögliche Einflussfaktoren auf die lokale Komplikation untersucht werden.

1. Einleitung

1.1 Der arterielle Gefäßzugang

1.1.1 Historischer Überblick

Mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen am 08. November 1895 von Wilhelm C. Röntgen wurde das diagnostische und therapeutische Prozedere in der Medizin entscheidend verändert [56, 67]. Viele Mediziner erkannten schnell die Möglichkeiten, die die Röntgenstrahlen für diagnostische Zwecke boten. So wurden bereits Anfang 1896 vielerorts eigenständige Einrichtungen für medizinische Röntgenuntersuchungen geschaffen. Chirurgen sind dann in eigenständiger Weise speziellen Fragestellungen nachgegangen. In rascher Folge entstanden Aufnahmen von Frakturen, arthritischen Gelenken sowie sklerotischen und verkalkten Gefäßen. Darüber hinaus wurden Fremdkörper im Weichgewebe lokalisiert und gezielt chirurgischen Eingriffen zugänglich gemacht [67].

Wenige Monate später begann in Wien die Geschichte der Angiografie. Am 23. Januar 1896 präsentierten E. Haschek und O. Lindenthal das erste postmortale Angiogramm einer menschlichen Hand, indem sie die so genannte Teichmann-Masse (Kreide, Zinnober, Petroleum) in die *A. brachialis* einer Leichenhand injizierten und nach einer Expositionszeit von ca. 57 Minuten ein Bild anfertigten [19, 63].

Es folgten dann viele Jahre mit Versuchen an anatomischen Präparaten und Versuchstieren, bis 1923, mit der Entwicklung des Kontrastmittels (KM) Lipidol, eines Jodöls, eine klinische Anwendung möglich war. Die ersten Angiografien am lebenden Menschen beschrieben J. A. Sicard und J. Forestier durch Injektion des KM in die Femoralvene [19, 129] und noch im selben Jahr stellten Berberich und Hirsch ihre Ergebnisse über die erste Armphlebografie und Handarteriografie in Deutschland vor [19, 67].

Erst 1924 gelang Brooks in Amerika durch direkte Injektion des KM Jodnatrium in das Gefäßsystem das erste Angiogramm der unteren Extremität [27, 67].

Anfangs war die Arteriografie aufwendig und meist mit der operativen Freilegung des Gefäßes verbunden. Erst mit der Einführung der Kathetertechnik machte die Angiografie einen entscheidenden Schritt vorwärts.

1941 gelang Farinas die Katheterisation der *Aorta abdominalis* zur Nierenangiografie von der freigelegten *Arteria femoralis* aus mithilfe eines eingeführten Ureterkatheters [48, 126]. Die Inzision an der Arterie wurde später durch eine Naht verschlossen. Dieses

invasive Verfahren wurde später durch die Entwicklung der perkutanen Kathetermethode abgelöst.

Die erste Katheterisation der Aorta durch perkutane Punktion der *Arteria femoralis* wurde 1951 von Peirce publiziert. Dabei wurde der Katheter direkt durch eine großlumige Punktionsnadel eingeführt [104, 126].

1953 veröffentlichte Seldinger die nach ihm benannte und bis heute gebräuchlichste Technik der perkutanen Gefäßpunktion. Dabei wird nach Lokalanästhesie die Arterie perkutan mit einer Hohlnadel punktiert. Durch die Hohlnadel wird ein Führungsdraht mit einer weichen Spitze ins Gefäß eingebracht. Anschließend wird die Hohlnadel entfernt und über den Führungsdraht ein Katheter vorgeschoben. Zuletzt wird der Führungsdraht entfernt und über den Katheter KM zur Gefäßdarstellung injiziert [126].

Heutzutage werden mithilfe dieser perkutanen Punktionstechnik weltweit 10 Millionen Interventionen zur Diagnostik und Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen jährlich durchgeführt. Der transfemorale Zugang ist dabei der am häufigsten genutzte Zugang [140].

1.1.2 Punktion der *Arteria femoralis*

Mit dem technischen Fortschritt nahm auch die Zahl der endovaskulären Interventionen zu [117]. Dabei nimmt der Zugang zum Gefäßsystem eine wichtige Rolle ein [122]. Denn die häufigsten Komplikationen endovaskulärer Interventionen werden dem Gefäßzugang geschuldet und in der Literatur mit einer Inzidenz von 2 % bis 10 % je nach Definition angegeben [13, 122, 135]. Der transfemorale Zugang wird typischerweise favorisiert [135]. Andere Zugänge z.B. über die *Arteria brachialis* und *Arteria radialis* sind auch möglich. In der Femoralregion gilt die *Arteria femoralis communis* (AFC) als das ideale Gefäß für eine Punktion [16]. Die AFC als weiterführendes Gefäß der *Arteria iliaca externa* (AIE) erstreckt sich vom *Ligamentum inguinale* bis zu ihrer Bifurkation in die *Arteria femoralis superficialis* (AFS) und die *Arteria profunda femoris* (APF) [16, 53]. In ihrem Verlauf kreuzt die AFC in mehr als 90 % der Fälle den Femurkopf, welcher bei der Punktion unter Durchleuchtung als Leitstruktur dienen kann [53, 135]. Ferner stabilisiert der Femurkopf als solides Widerlager das Gefäß bei der manuellen Kompression, um eine Blutstillung nach

Beendigung der Intervention zu erzielen [16, 135]. Idealerweise soll die AFC 1 cm oberhalb ihrer Bifurkation punktiert werden.

Die Bifurkation befindet sich in 98 % der Fälle unterhalb der Femurkopfmittle, so dass bei einer Punktion in Projektion auf die Mitte des Femurkopfes die AFC in ihrem Verlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit getroffen werden kann [16, 53, 122, 135].

Eine Punktion unterhalb der Bifurkation kann mit einem erhöhten Komplikationsrisiko wie Blutungen, Hämatome, arteriovenöse Fisteln (AV-Fistel) und Pseudoaneurysmen einhergehen [4, 16, 110]. Eine adäquate Kompression der Punktionsstelle ist durch das fehlende knöcherne Widerlager erschwert. Darüber hinaus kommt es zur Entwicklung von ausgedehnten Hämatomen durch die fehlende Tamponade seitens der Femoralfaszie [4, 110].

Die AV-Fistel ist meist Folge einer ipsilateralen simultanen Punktion sowohl der Arterie als auch der Vene. Eine seitengetrennte Punktion kann möglicherweise das Auftreten von AV-Fisteln reduzieren [4].

Bei einer Punktion oberhalb des *Ligamentum inguinale* (Bandstruktur zwischen der *Spina iliaca anterior superior* und des *Tuberculum pubicum*) in die *Arteria iliaca externa* erhöht sich das Risiko retroperitonealer Hämatome um das 2,8-fache [16]. Ursächlich ist erneut eine fehlende effektive Kompressionsmöglichkeit der Arterie sowie die Verbindung zum Retroperitoneum. Das Nachlassen des Peritoneums zum Abdomen hin begünstigt dort die Entstehung ausgedehnter Hämatome [4, 110].

Weitere patientenbezogene Faktoren, die zu erschwerter Punktion der *Arteria femoralis* führen können, sind massive Adipositas und Gefäßkalk. Bereits ein Body-Mass-Index (BMI) >30 stellt für die antegrade Punktion der AFC eine Herausforderung dar und führt zu einer erhöhten Rate an Fehlpunktionen und lokalen Komplikationen (24,4 % vs. 5,1 % OR=6,1 [1,67–20,8]) [22]. Bei adipösen Patienten ist der Puls kaum spürbar und die antegrade Punktion erfordert meist einen steileren Winkel. Auch die Strecke zum Gefäß ist länger. Zusätzlich ist die Blutstillung mittels VS erschwert. In antegrader Richtung kommt es häufiger durch die adipöse Bauchdecke zu einem Abknicken der flexiblen Schleusen mit erschwerter Platzierung eines VS (BMI 26,6 vs. 28,8 kg/m²; p=0,04) [91].

Auch atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand beeinflussen den Erfolg einer Punktion. Vor allem bei der antegraden Punktion sehen Wager et al. [146] eine erhöhte

Gefahr der Dissektion bei Vorliegen einer signifikanten Verkalkung der AFC und AFS. Eine Dissektion steigert das Risiko einer Gefäßokklusion und erschwert den Vorschub des Führungsdrahtes. Zusätzlich fanden Manunga et al. [88] die 50-prozentige Verkalkung der Gefäßvorderwand als unabhängigen Risikofaktor für Misserfolg bei der endovaskulären Aortenversorgung ($p < 0,001$).

Somit stellen die Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse in der Femoralregion sowie die technisch richtige Durchführung der Gefäßpunktion eine grundlegende Voraussetzung für die Reduktion zugangsassoziierter Komplikationen dar.

1.1.3 Technischer Support bei der Arterienpunktion

Die ideale Punktionshöhe der AFC ist das mittlere Femurkopfdrittel [53, 110, 122]. Anatomische Landmarken wie die Leistenfalte, tastbare maximale Pulsamplitude in der Leistenregion sowie die Lagebeziehung zwischen *Spina iliaca anterior superior* und Symphyse dienen zur Orientierung bei der Punktion. Zusätzlich können diagnostische Mittel wie die Durchleuchtung und/oder die Sonografie eingesetzt werden [2, 135]. Fitts et al. [50] beschreiben an mehr als 2000 Patienten eine Reduktion der Rate an Pseudoaneurysmen und arterieller Verletzungen bei Punktion der AFC unter Durchleuchtung gegenüber der alleinigen Palpation des Leistenpulses (0,7 % vs. 1,9 %). Dahingegen konnten andere wenige randomisierte Studien keinen signifikanten Unterschied in Form eines komplikationsreduzierenden Effekts bei der Verwendung der Durchleuchtung gegenüber der Sonografie erkennen [2, 71]. Die FAUST-Studie von Seto et al. [127] beschreibt aber einen Vorteil für die ultraschallkontrollierte Punktion im Vergleich zur Durchleuchtung. Die randomisierte Studie mit 1004 Patienten zeigte, dass mithilfe der Sonografie die Punktionsversuche bis zur erfolgreichen Punktion reduziert werden konnten (1,3 vs. 3 $p < 0,001$). Ferner konnte die Rate an Fehlpunktionen in die Vene reduziert werden (2,4 % vs. 15,8 % $p < 0,001$) ebenso die Rate an lokalen Komplikationen (1,4 % vs. 3,4 % $p < 0,041$). Außerdem konnte die Zeit bis zur erfolgreichen Punktion von 213 auf 185 Sekunden signifikant beschleunigt werden ($p < 0,016$) [127]. Hinsichtlich der Trefferquote in die AFC war die Sonografie im Vergleich zur Durchleuchtung nicht überlegen (86,4 % vs. 83,3 %; $p = 0,17$) [83]. Bereits nach 10 sonografisch unterstützten Punktionen der Leiste lag die Rate der erfolgreichen Punktionen bei 95 % [127].

Aufgrund der allerdings kontroversen Datenlage kann keine allgemeingültige Empfehlung hinsichtlich der technischen Zuhilfenahme bei der Arterienpunktion

ausgesprochen werden. Stone et al. [135] empfehlen die Durchleuchtung bei Normalgewichtigen und den Einsatz der Sonografie bei Adipositas und bei Patienten mit nicht tastbarem Leistenpuls. Diese Vorgehensweise entspricht den typischen Vorgaben im Studienkollektiv.

1.1.4 Ante- versus retrograde Punktion der *Arteria femoralis*

Abhängig von der Art und Lokalisation der zu behandelnden Pathologie wird die Punktionsrichtung des Gefäßes gewählt. Mit der am häufigsten durchgeführten retrograden Punktion können nahezu alle Gefäßabschnitte oberhalb des Leistenbandes erreicht werden. Mit der so genannten „Cross-Over-Technik“ gelangt man bis zur kontralateralen femoropoplitealen Strombahn. Durch Stenosen, Verschlüsse oder auch Vorbehandlungen im Bereich der Beckenstrombahn z. B. mit Stents oder aortofemoralen Prothesen kann dieses Manöver erschwert oder unmöglich werden. In solchen Fällen findet u. a. der antegrade Zugang seine Indikation, mit dem auch die kruralen Gefäße gut erreicht werden können [75, 135].

Im Gegensatz zur retrograden Punktion ist aber die antegrade Punktion aufgrund anatomischer Besonderheiten (der dorsolaterale Abgang der APF aus der Bifurkation bildet eine Linie mit der Richtung der Punktionskanüle, so dass der Führungsdraht häufiger dazu neigt in die APF zu gelangen als in die AFS) technisch anspruchsvoller und erfordert eine längere Lernkurve bis zur substanziellen Reduktion der persönlichen Komplikationsrate [22, 146]. Biondi-Zoccai et al. [22] haben bei 120 untersuchten Patienten mit antegrader Punktion eine signifikant höhere Komplikationsrate für die ersten 60 antegraden Punktionen im Vergleich zu den folgenden 60 Punktionen festgestellt (20 % vs. 3,3 %; $p=0,008$). Darüber hinaus ist das Vorkommen lokaler Komplikationen gegenüber dem retrograden Zugang potenziell erhöht (5,9 % vs. 3,2 %) [151].

Dennoch ergeben sich manche Vorteile durch eine antegrade Punktion. Die kürzere Strecke zur behandelnden Läsion ermöglicht eine bessere Steuerbarkeit und Schubkraft der Instrumente, der Operateur profitiert von einem ergonomischen Arbeiten und weniger Strahlenexposition [146].

Weitere distale retrograde Zugangswege, transpopliteal und transpedal, stellen mögliche alternative Zugangswege bei frustranen antegraden Rekanalisationsversuchen dar [75]. Auch als primärer Zugangsweg sind sie bei postoperativ vernarbten Leisten oder großer Fettschürze bei massiver Adipositas mit eingeschränktem femoralen Zugang von

großem Interesse [152]. Zu beachten ist aber das potenzielle Risiko eines Kompartmentsyndroms und akuter oder thrombotischer Verschluss des Gefäßes bei transpedalen Zugängen. Femoropopliteale Verschlüsse können in 10–20 % der Fälle über einen transfemorale Zugang nicht behandelt werden. In diesen Fällen stellt der transpopliteale Zugang eine ergänzende und sichere Alternative dar. Der transpedale Zugangsweg über die *A. tibialis posterior* (ATP) oder *A. tibialis anterior* (ATA) wird dagegen in weniger als 5 % der Fälle bei Interventionen am Unterschenkel v. a. bei der kritischen Beinischämie genutzt [75, 152].

Auch für kardiovaskuläre Prozeduren wird der transfemorale Zugang in den USA nach dem „American College of Cardiology’s National Cardiovascular Data Registry“ (ACC-NCDR) dem transradialen Zugang vorgezogen. Nach den Registerdaten der Jahre 2004–2007 mit ca. 600 000 koronaren Prozeduren wurde der transradiale Zugang in nur 1,32 % aller Fälle genutzt, obwohl in der Literatur eine signifikante Reduktion der Blutungsrate im Vergleich zum transfemorale Zugang (OR 0,42 [95 % CI: 0,31–0,56]) beschrieben wird [103, 109]. Für Europa wird bei ca. 1 Million PCI/Jahr der Gefäßzugang in 29 % der Fälle transradial erreicht. Weltweit liegt die Schätzung für den transradialen Zugang bei ca. 20 % aller Prozeduren, so dass der transfemorale Zugang heutzutage noch führend bleibt [29].

1.1.5 Blutstillung nach Punktion der Femoralarterie

Nach erfolgreicher Punktion der AFC werden abhängig von geplanter Prozedur Schleusen und Kathetersysteme verschiedener Größen in das Gefäß eingebracht. Verwendet werden zumeist Größen zwischen 4 und 12 French. Die Durchmesser-Einheit der Schleusen bzw. Kathetersysteme werden in French (F) angegeben. Dabei entspricht ein French 0,34 Millimeter.

Nach Beendigung der Prozedur und Entfernung des Instrumentariums verbleibt je nach angewandter Schleuse eine unterschiedlich große Läsion in der Gefäßwand. Traditionell wird eine Blutstillung an der Punktionsstelle durch manuelle Kompression mit anschließender Anlage eines Druckverbandes erreicht. Die Kompressionszeit variiert abhängig von der Größe der Schleuse und kann mitunter 20 bis 45 Minuten betragen. Der Druckverband dagegen kann bis zu 24 Stunden verbleiben und zwingt den Patienten zur Bettruhe. Abgesehen von den möglichen lokalen Gefäßkomplikationen erfordert diese Methode eine längere zeitliche Bindung des Personals zur Kompression

der Punktionsstelle und führt beim Patienten durch die notwendige mehrstündige Bettruhe zu einer Beeinträchtigung des Wohlbefindens. Häufig klagen die Patienten dann über Rückenschmerzen, die analgetisch therapiert werden müssen [124, 147, 148]. Das Nichteinhalten der strengen Bettruhe geht mit einem erhöhten peripheren Komplikationsrisiko einher [23].

Weltweit werden jährlich annähernd 7 Millionen kardiovaskuläre Interventionen mit steigender Tendenz durchgeführt [103]. Dabei rangieren die lokalen Komplikationen zwischen 1,5 und 9 % [65, 101]. Bei diesen Komplikationen handelt es sich meist um Hämatome (10 %), gefolgt von Blutungen (1–7 %), Pseudoaneurysmen (0,2–8 %), arteriovenöse Fisteln (AV-Fistel) $\leq 0,1$ %, Infektionen ($<0,1$ %) und thromboembolische Okklusionen (0,14–0,76 %), die klinisch und ökonomisch relevant sein können [35, 138]. Denn etwa 20–40 % dieser Komplikationen erfordern eine chirurgische Sanierung [65]. Omoigui et al. [101] berichten über 67 (6,6 %) von 1012 Patienten, die eine Gefäßkomplikation nach koronarer Intervention entwickelt haben. Davon erhielten 15 (22,5 %) eine Bluttransfusion und 14 (20,9 %) mussten chirurgisch operiert werden. Bei 7 (10,4 %) Patienten kam es zu einem Pseudoaneurysma, bei 8 (11,9 %) zu einem thromboembolischen Ereignis und 2 (3,0 %) verstarben infolge der Komplikationen. Muller et al. [96] berichten ihrerseits über 39 (1,6 %) Komplikationen nach 2400 Prozeduren von denen 17 (43,6 %) chirurgisch interveniert werden mussten. Die 1-Jahres-Mortalität der Patienten mit lokalen Komplikationen beträgt 7,5 % im Vergleich zu 1,1 % bei Patienten ohne Komplikationen ($p=0,0001$). Durch den verlängerten Krankenhausaufenthalt steigen die Behandlungskosten bei Patienten mit Komplikationen auf das Doppelte an (9.583 vs. 18.350 US-Dollar; $p=0,0001$) [101]. Auch Oweida et al. [102] sahen eine Notwendigkeit zur chirurgischen Sanierung infolge einer Gefäßkomplikation bei 52 (1 %) der 4988 untersuchten Patienten nach koronarer Intervention. Eine chirurgische Intervention war bei mehr als der Hälfte der Fälle wegen eines Pseudoaneurysmas (64 %) erforderlich. Weitere Gründe waren: AV-Fistel (14,5 %), Blutung (11 %), Gefäßthrombose (6 %) und periphere Embolie (4 %).

Tabelle 1 zeigt das Risikoverhältnis (*odds ratio*) der begünstigenden Risikofaktoren für die Entstehung solcher Lokalkomplikationen. Einen stark negativen Einfluss haben das Alter und die Verwendung von Antikoagulanzen. Ab dem 65. Lebensjahr steigt mit jedem weiteren Lebensjahr das Komplikationsrisiko um 3 % an. [101]. Anders als bei

Männern steigt bei Frauen bei Benutzung eines VS das lokale Risiko sogar auf das 7-fache an (1,6 % vs. 0,2 %; OR 7,7, 95 % CI: 1,5–40,1; p=0,015) [45]. Auch ein systolischer Blutdruck >160 mmHg ist mit einer 8-fach höheren Komplikationsrate assoziiert [42].

Tabelle 1: Risikoverhältnis der Prädiktoren für lokale Gefäßkomplikationen

Risikofaktor		<i>odds ratio</i>	95 % CI	Quelle
Alter >70		10,44	1,81–60,06	Wu et al. [157]
Weibliches Geschlecht		2,04	1,66–2,50	Piper et al. [105]
Kleine Körperoberfläche <1,6 m ²		1,85	1,32–2,60	Piper et al. [105]
BMI ≥30		1,6	1,0–2,7	Berry et al. [20]
Niereninsuffizienz, Kreatinin >2 mg/dl		1,86	1,39–2,47	Piper et al. [105]
Notfalleingriffe		2,26	1,50–3,41	Piper et al. [105]
Glykoprotein IIa/IIIb - Hemmer		1,85	1,52–2,26	Piper et al. [105]
Herparin periprozedural		4,2	2,1–8,6	Muller et al. [96]
Lysetherapie		4,9	3,2–7,4	Muller et al. [96]
Schleusen >8F		5,0	2,3–10,6	Muller et al. [96]
KHK		2,3	1,3–4,0	Muller et al. [96]
pAVK		2,4	1,4–4,3	Muller et al. [96]

Mit dem Ziel, die Rate dieser lokalen Komplikationen zu senken, die Hämostasezeit zu verkürzen und damit eine zeitliche Entlastung des Fachpersonals zu erreichen sowie den Patientenkomfort durch frühere Mobilisierung und Krankenhausentlassung zu steigern, wurden 1990 alternativ zur manuellen Kompression so genannte Verschluss-Systeme entwickelt [3, 46, 118, 149, 155].

1.2. Gefäß-Verschluss-Systeme (VS)

Seit der Einführung von Verschluss-Systemen (VS) Mitte der 1990er haben jedes Jahr immer wieder neue Systeme den schnell wachsenden Markt ergänzt. Weltweit haben die VS im Jahr 2013 ein Marktvolumen von ca. 1 Milliarde erreicht [138, 128, 103]. Nach Marktanalyse wird eine Steigerung auf 1,3 Milliarden im Jahre 2020 angenommen [86]. Trotz des rapiden Marktwachstums wird geschätzt, dass nur bei 38 % der 9,6 Millionen jährlich durchgeführten Interventionen ein VS verwendet wird [29]. Die Gründe dafür liegen in der bisher kontroversen Datenlage hinsichtlich der Vorteile der VS bezogen auf Reduktion von Komplikationsrate, Blutungsrisiko, Anwenderfreundlichkeit, Lernkurve und Kosten [29]. Darüber hinaus stammen die meisten Daten aus kleinen Studien mit einer Patientenzahl zwischen 100 und 650. In den meisten dieser Studien wurden auch die Hochrisikopatienten ausgeschlossen [103]. Weltweit sind die USA in der Verwendung von VS führend, gefolgt von Europa, Japan und dem Rest von Asien. Verschluss-Systeme werden in den USA bei 40–50 % der diagnostischen und interventionellen Prozeduren eingesetzt. Dabei werden die VS häufiger nach Prozeduren an den Koronargefäßen als bei peripheren Prozeduren verwendet [139]. Es wird erwartet, dass bis zum Jahre 2020 die asiatischen Länder Europa in der Verwendung von VS überholen und einen Marktanteil von 30 % einnehmen werden [86].

Nach Vorstellung der Gesellschaft für interventionelle Radiologie (SIR) soll ein idealer VS folgende Merkmale erfüllen können: einfach und sicher in der Anwendung sein, sofortige Blutstillung und Verschluss der Punktionsstelle bieten – unabhängig von der Größe der Schleuse und Antikoagulationsstatus des Patienten –, eine ähnliche oder niedrigere Komplikationsrate im Vergleich zur manuellen Kompression haben, eine sofortige erneute Punktion an derselben Stelle erlauben und nach Möglichkeit keine Infektionen hervorrufen [128, 138]. Leider erfüllt aber keines der zurzeit verfügbaren VS alle o. g. Kriterien. Allerdings haben die einzelnen VS ihre Vor- und Nachteile abhängig von Handhabung und Wirkmechanismen.

1.2.1 Einteilung der Verschluss-Systeme

Heutzutage stehen neben der manuellen Kompression multiple, an der Gefäßpunktionsstelle blutstillende Hilfsmittel zur Verfügung, die je nach Typ und Wirkmechanismus in 3 verschiedene Klassen unterteilt werden können [68, 128, 138]: topische Hämostasepads, Kompressionshilfen und arterielle Verschluss-Systeme (VS). Letztere lassen sich wiederum in aktive und passive System unterteilen. Zu den aktiven Systemen gehören kollagenbasierte Verschlussplatten bzw. -pfropfen, Gefäßclips, die außen an die Gefäßwand angebracht werden und die Punktionsstelle aktiv verschließen, sowie die nahtbasierten VS, bei denen die perkutan eingebrachten Nähte nach dem Knüpfen die Punktionsstelle verschließen. [29, 68, 128, 138]. Die passiven Systeme wirken unterstützend bei der Blutstillung. Sie bewirken ihrerseits eine intraluminale Kompression auf die Punktionsstelle oder führen zu einer Thrombosierung des Stichkanals durch eingebrachte prokoagulatorische Flüssigkeiten oder Implantate. [138]. Im Vergleich zu den aktiven Systemen liegen die theoretischen Vorteile u. a. in der Reduktion des Infektions- und Embolisationsrisikos. Sie haben aber zum Nachteil, dass eine manuelle Kompression für eine kurze Zeit dennoch erforderlich ist [128]. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Wirkprinzipien und typische Vertreter der verschiedenen Systeme wider. Besonderheiten der einzelnen Systeme werden nachfolgend im jeweiligen Abschnitt beschrieben.

Tabelle 2: Eigenschaften und häufige Vertreter der verschiedenen Gefäß-Verschluss-Systeme

VS	Wirkprinzip	Aktiv / Passiv	Intraluminale Komponente	Schleusen-größe	Manuelle Kompression*	Hersteller
Arterielle Verschluss-Systeme (VS)						
Angio-Seal™ ➤ Evolution ➤ STS Plus ➤ VIP	kollagen-basierter Pfropf/Platte	Aktiv	Ja	6 F/8 F	Nein	Terumo
FastSeal	kollagen-basierter Pfropf/Platte	Aktiv	Ja	6–7 F	Nein	Vascular Closure Systems, Inc.
VasoSeal ➤ Elite ➤ ES ➤ Low	kollagenbasiert	Aktiv	Nein	5–8 F	Ja Nein Nein Nein	Datascope
Duett	Kollagen/Throm	Aktiv	Nein	5–9 F	Nein	Vascular

	bin					Solution
Perclose ➤ ProGlide ➤ Closer S ➤ Perclose A-T ➤ Prostar XL	nahtbasiert	Aktiv	Nein	5–8 F 8,5–10 F Pre-Close: bis 26 F	Nein	Abbott Vascular
X-Site	nahtbasiert	Aktiv	Nein	6 F	Nein	Datascope
SuperStich	nahtbasiert	Aktiv	Nein	6,8,12 F	Nein	Sutura Inc.
StarClose	clipbasiert	Aktiv	Nein	5–6 F	Nein	Abbott Vascular
Angiolink EVS	clipbasiert	Aktiv	Nein	6–8 F	Nein	Medtronic
FemoSeal	Polymer-Platte	Aktiv	Nein	≤ 7F	Nein	St. Jude Medical
EXOSEAL	Verschluss Punktionskanal	Passiv	Nein	5–7F	Ja	Cordis Corporation
FISH	Verschluss Gefäßwand	Passiv/ Aktiv	Nein	5–8 F	Nach Bedarf	Morris Innovative
MYNX	Verschluss Punktionskanal	Passiv	Nein	5–7 F	Nach Bedarf	AccessClosure
Hämostasepads						
Syvek NT und Excel	pro-koagulatorisch	Passiv	Nein		Ja	Marine Polymer Technologies
Clo-Sur	pro-koagulatorisch	Passiv	Nein	6–8 F	Ja	Medtronic Vascular
ChitoSeal	pro-koagulatorisch	Passiv	Nein		Ja	Abbott Laboratories
D-Stat Dry Pad	hämostatisch	Passiv	Nein	4–6 F	Ja	Vascular Solutions
Neptune Pad	pro-koagulatorisch	Passiv	Nein		Ja	TZ Medical
Externe Kompressionshilfen						
FemoStop	Pneumatische Kompression	Passiv	Nein		Nein	RADI Medical Systems
ClampEase	Mechanische Kompression	Passiv	Nein		Nein	Pressure Products Inc.
Safeguard dressing	Pneumatische Kompression	Passiv	Nein		Nein	Merit Medical
X-Press device	Mechanische Kompression	Passiv	Nein		Nein	TaeWoong Medical
CompressAR	Mechanische Kompression	Passiv	Nein		Nein	Kardia Solution
Kompressionshilfen an der Gefäßwand						
Catalyst II+III	Temporäre intraluminale Kompression	Passiv	Nein	5,6,7 F	Ja	Cadiva Medical
Boomerang	Temporäre	Passiv	Nein	5–7 F	Ja	Cardiva

	intraluminale Kompression					Medical
Simultanes Punktions- und Verschluss-System						
Arstasis/ Axera	Durch flachen Zugang und intraluminalen hydrostatischen Druck	Passiv	Nein	5–6 F	Ja	Arstasis Inc, Fremont, USA

*Nach Angaben in den „Instructions for Use“ (IFU) der jeweiligen Hersteller

1.2.2 Hämostasepads

Hämostasepads gehören zu den passiven Hilfsmitteln, die bei der manuellen Kompression lediglich unterstützend wirken und kein Fremdmaterial im Körper hinterlassen [128, 138]. Die Pads werden nach Entfernung der Schleuse auf die Punktionsstelle aufgelegt, dann wird eine manuelle Kompression durchgeführt. Mit prokoagulatorischer oder hämostatischer Substanz soll die Blutstillung beschleunigt werden [128]. Die klinischen Daten bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit variieren zwischen den verschiedenen Typen, außerdem stammen die meisten Daten aus Beobachtungs- und kleinen randomisierten Studien [103, 128].

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über einige Vertreter dieser Klasse mit dem entsprechenden Wirkstoff:

Tabelle 3: Wirkstoff einzelner Hämostasepads

Pad	Syvek NT und Excel	Clo-Sur	ChitoSeal	D-Stat Dry Pad
Wirkstoff	Poly-N-Acetyl- glucosamin	Chitosan (Polymer aus Poly- D-Glucosamin und Poly-N- Acetylglucosamin		Lyophilisiertes Pad mit Thrombin, Natrium, Kalziumchlorid, Carboxymethyl-Zellulose

In der folgenden Tabelle sind die klinischen Daten der verschiedenen Hämostasepads bezüglich der Hämostasezeit und den Komplikationen dargestellt.

Tabelle 4: Klinische Daten einzelner Hämostasepads

VS	Studie	Major-Komplikation	Minor-Komplikation	Hämostasezeit in min	Empfehlung der Autoren
Syvek Patch	Nader et al. 2002 [97] Beobachtungsstudie an 1000 Patienten 4-12-F-Schleusen	0,1 %	1,3 %	----	Sicher und effektiv, kann sicher bei antikoagulierten Patienten angewandt werden
	Mego et al. 2010 [90] Pilotstudie an 100 Patienten	1 %	3 %	15,5 min	Hämostase und frühe Mobilisation sind sicher auch unter Koagulation
Clo-Sur ChitoSeal	Nguyen et al. 2007 [99] Randomisierte Studie Clo-Sur + ChitoSeal vs. MC an 184 Patienten	0 %		Signifikant verkürzt p=0,027 ChitoSeal 16.2 +/- 4.9 Clo-Sur 16.0 +/- 5.3, MC* 19.3 +/- 7.8 MC** 18.3 +/- 5.7 min	Verkürzung der Hämostasezeit, kein Einfluss auf die Bettruhe oder Komplikationsrate
	Mlekusch et al. 2006 [92] Prospektiv, randomisierte Studie Clo-Sur vs. MC 104 vs. 105 Patienten	Clo-Sur 0,5 %	Clo-Sur 9,6 %	13,6 vs. 20,3 min P<0,001	Reduziert: Hämostase- und Mobilisationszeit, verbessert den Patientenkomfort ohne Erhöhung der Komplikationsrate
		8,7 % vs. 11,4 % p=0,36		TTA 6,5 vs. 17,4 Std. P<0,001	
D-Stat Dry Pad	Hallak et al. 2007 [62] Randomisierte Studie vs. MC an 376 Patienten	Keine Signifikanz zur MC	Keine Signifikanz	7,8 vs. 13,0 min; p=0,001	Reduziert signifikant die Hämostasezeit und die Zeit bis zur Mobilisation. Erhöht die Patienten-zufriedenheit
	Rastan et al. 2008 [111] Randomisierte Studie D-Stat Dry vs. Angio-Seal/Perclose an 852 Patienten	7,1 % vs. 1,9 % (Angio-Seal /StarClose); p<0,0001			Höhere Komplikationsrate im Vergleich zu aktiven VS
	Applegate et al. 2007 [9] Beobachtungsstudie an 4371 Prozeduren	Für alle Prozeduren OR 0,58; 95 % CI: (0,34–0,99) Für diagnostische Prozeduren OR 0,42 (0,20–0,87) Für PCI OR 0,86 (0,39–1,88)		Diagnostische Prozedur: 13,0 vs. 14,4 min p=0,51 PCI-Prozedur: 14,2 vs. 20,1 min; p<0,001	D-Stat Pad verspricht eine frühere Mobilisation durch Verkürzung der Zeit der manuellen Kompression bei PCI-Prozeduren

* MC: manuelle Kompression bei ACT <250 s. ** MC bei ACT <170 s.

Weitere Hämostasepads wie das Neptune Pad (von TZ Medical) basieren auf der prokoagulatorischen Wirkung von Kalziumalginat. Es handelt sich um ein aus Algen gewonnenes Naturprodukt. Bei Kontakt mit Blut beschleunigen die Kalziumionen die Blutgerinnung. In einer randomisierten Studie mit 201 Patienten war das Neptune Pad im Vergleich zur manuellen Kompression nicht unterlegen. Die lokale Komplikationsrate (OR 1,15; 95 % CI: 0,47–2,84) und die Zeit bis zur Mobilisation (4 Stunden) waren vergleichbar. Lediglich die Hämostasezeit (Median 14,5 vs. 15,0 min; $p=0,009$) sowie der Patienten- und Arztkomfort ($p<0,001$) waren marginal verbessert [93].

1.2.3 Externe Kompressionshilfen

Bei den Kompressionshilfen wird eine Blutstillung durch mechanischen Druck von außen erreicht. Dabei wird die Hämostasezeit nicht verändert. Auch die Immobilisation der Patienten verbleibt wie bei der manuellen Kompression. Die komprimierende Hand wird lediglich ersetzt und somit Personalressourcen geschont. Beispiele für Kompressionshilfen sind: FemoStop Plus, ClampEase, CompressAR Systems, Safeguard dressing, X-Press device. Die Sicherheit und Effektivität ist in mehreren Studien untersucht worden. Die technische Erfolgsrate scheint hoch zu sein (bis 100 %), aber ohne wesentliche Verbesserung der Hämostasezeit [84, 103, 107, 124]. Lehmann et al. [84] stellten beim Vergleich des FemoStop und C-Clamp mit der manuellen Kompression eine erhöhte Komplikationsrate ($p<0,0001$ und $p=0,036$ für Hämatome), eine längere Kompressionszeit ($p<0,0001$) und erhöhten Diskomfort ($p<0,0001$) bei den Kompressionshilfen fest. Jaspers et al. [72] konnten dagegen beim FemoStop bei tendenzieller Reduktion der Hämostasezeit eine Reduktion der Immobilisationszeit von 10 auf 6 Stunden zeigen. Lokale Beeinträchtigung wurde lediglich bei 10 % der Patienten beobachtet. Andere Studien zeigten, dass die Kompressionshilfen im Vergleich zu anderen VS kostengünstiger sind, allerdings sind Hämostasezeit, Immobilisationszeit und Schmerzen höher [11]. Die Komplikationsrate ist jedoch vergleichbar. In kleinen randomisierten Studien konnte im Vergleich zur manuellen Kompression für das FemoStop eine ähnliche (5 % vs. 5,1-9 % für Hämatome [72]) oder niedrigere Rate an Komplikationen (2,4 % vs. 22,4 %, $p<0,001$) gezeigt werden [134].

Somit stellen die Kompressionshilfen eine sinnvolle Ergänzung bei der Blutstillung nach endovaskulären Prozeduren dar. Obwohl sie den Patientenkomfort potenziell stören können, stellen sie im Vergleich zur manuellen Kompression ein vertretbar ähnliches Risikoprofil dar [124].

➤ FemoStop Plus®

Das FemoStop Plus (siehe Abbildung 1) besteht aus einem Gürtel, welcher um den Patienten gelegt wird, und einer durchsichtigen, aufblasbaren Blase. Nach Abschluss der Untersuchung wird bei noch liegender Schleuse ein Verband auf die Punktionsstelle gelegt und das FemoStop um den Patienten angelegt, so dass die durchsichtige Blase 1 cm oberhalb der Arteriotomie zum Liegen kommt. Zunächst wird die Blase auf 70 mmHg aufgeblasen. Dann wird die Schleuse entfernt und die Blase 20 mmHg suprasystolisch für 2 Minuten aufgeblasen. Es erfolgt dann eine Druckreduktion auf den systolischen Mitteldruck für weitere 15 min, dann auf 30 mmHg für weitere 1–2 Stunden [124, 128].



Abbildung 1: FemoStop Plus ®; Quelle: [<https://www.cathlabdigest.com/files/photos/armstrongfigure1.jpg>], [11]

➤ **ClampEase**

Das ClampEase (siehe Abbildung 2a) besteht aus einer flachen Platte, welche unter den Patienten gelegt wird, und einer c-förmigen Klemme mit einem transparenten Druckkissen. Mit Entfernung der Schleuse wird die Klemme mit dem Druckkissen über die Arteriotomiestelle geführt und Kompression aufgebaut.

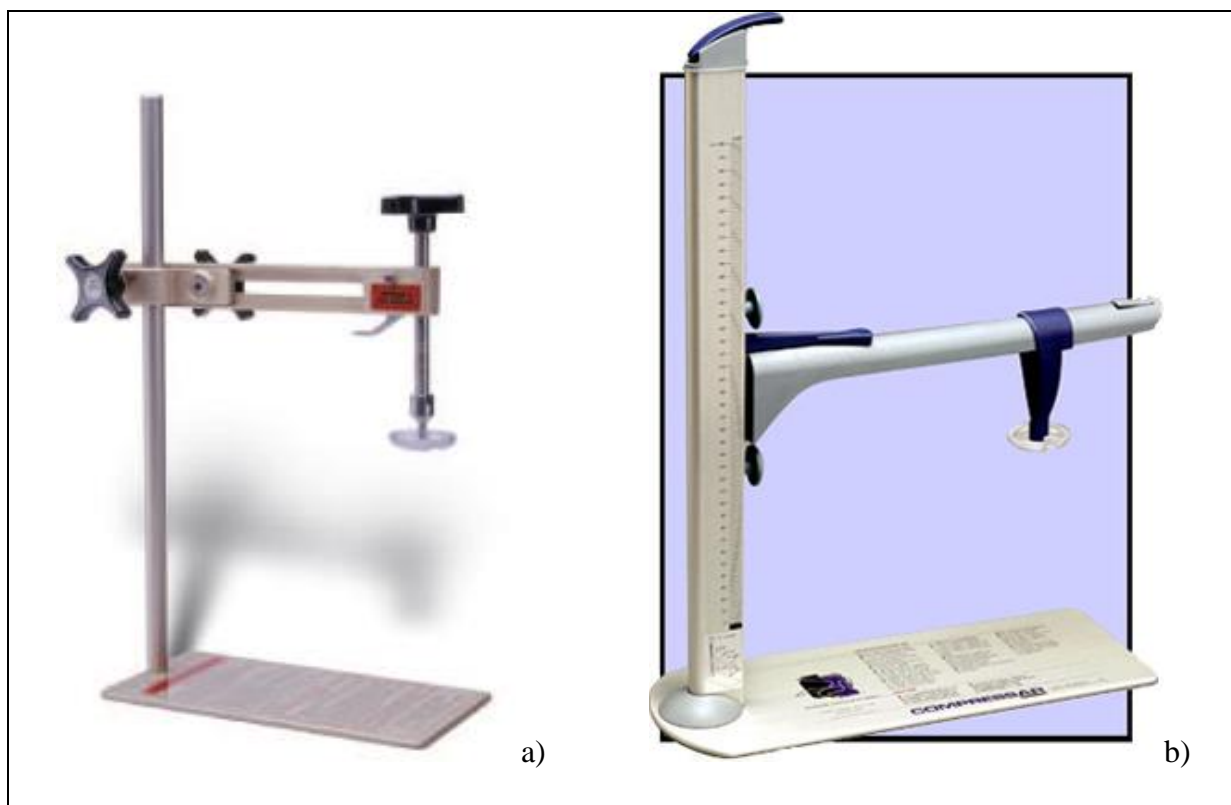


Abbildung 2: a) ClampEase; Quelle: [<http://www.clampease.com/images/mechanical-compression-home.png>] b) CompressAR; Quelle: [<http://www.kardia.it/en/medical-devices/accessories/compressar-femoral-compression-system/>]

➤ **Safeguard® Kompressionshilfe**

Safeguard ist eine Einweg-, 24 oder 12 cm große, externe, adhäsive Kompressionshilfe mit einem Polyurethan-Fenster und einer pneumatischen Blase, die über der Arteriotomiestelle aufgeblasen und bandageähnlich auf die Haut geklebt wird (siehe Abbildung 3) [128]. Es kann direkt unterstützend zur manuellen Kompression eingesetzt werden oder erst nach Erreichen der Hämostase aufgeklebt werden. Das Safeguard wird auf die Arteriotomiestelle aufgeklebt und mit 40 ml Luft (oder 7 ml bei

12 cm Größe) aufgeblasen, erst dann wird die Schleuse entfernt und manuelle Kompression über der Blase, bis Hämostase erkennbar ist (in der Regel 15 min), ausgeübt. Nach 2 Stunden wird die Luft entleert und die Punktionsstelle kontrolliert. Bei persistierender Blutung kann die Blase wiederholt aufgeblasen werden, sollte allerdings ununterbrochen nicht länger als 2 Stunden aufgeblasen bleiben [95]. Die prospektiv nicht randomisierte SMAT-Studie mit 101 „Low-risk“-Patienten konnte eine Reduzierung der aktiven Kompressionszeit (7,7–6,6 min vs. 10,5 min; $p < 0,0001$) ohne Erhöhung der Komplikationsrate (Major 1 %, Minor 2 %) zeigen [116]. Ein Fallbericht zeigte die Entwicklung eines lokalen Ulcus bei protrahierter Kompression länger als 2 Stunden [95].

Bei einer technischen Erfolgsrate von 97 % konnte in der RACE-Studie eine schnellere Mobilisation sowohl nach diagnostischen als auch in interventionellen Prozeduren im Vergleich zur manuellen Kompression festgestellt werden (2,2 vs. 6,2 Std.; $p = 0,0001$ und 4,1 vs. 14,7 Std.; $p = 0,0001$) [119].



Abbildung 3: Safeguard® Kompressionshilfe;

Quelle: <https://www.merit.com/cardiac-intervention/hemostasis/compression-devices/safeguard-pressure-assisted-device/#tab-id-1>

1.2.4 Passive Verschluss-Systeme

Zu den passiven VS gehören einerseits die den Punktionskanal abdichtenden Systeme wie das EXOSEAL-, MYNX- und FISH-System, andererseits die intraluminal eingebrachten, temporären Kompressionshilfen, die durch mechanische Kompression der Punktionsstelle zu einem Selbstverschluss der Gefäßwand durch elastisches Recoil der Muskelschicht führen. Dazu gehören das Boomerang und Catalyst II/III-Systeme. Das Arstasis-One- und Axera-System stellen eine Klasse für sich, denn sie fungieren gleichzeitig als Punktions- und Verschluss-System [128, 138, 142]. Im Folgenden werden die spezifischen Eigenschaften der einzelnen Systeme zusammengefasst, die klinischen Daten sind weiter unten tabellarisch dargestellt.

➤ EXOSEAL®

EXOSEAL® wurde 2010 von Cordis Corporation eingeführt. Es besteht aus einem resorbierbaren Pfropf aus Polyglykolsäure. Es ist in den Größen 5–7 F verfügbar und wird über die einliegende Schleuse (maximal 12 cm lang) in den Punktionskanal eingebracht. Die richtige Positionierung wird durch zwei visuelle Indikatorsysteme gewährleistet. Der Pfropfen wird in das gefäßumgebende adventitielle Gewebe freigesetzt und hat keinerlei Kontakt zur Gefäßwand. Die Hämostase wird ohne Aktivierung der Blutgerinnung durch mechanischen Verschluss der Arteriotomie erreicht. Der Pfropfen hydrolisiert binnen 60–90 Tagen [24, 29, 128, 138].

➤ MYNX

Das MYNX®-System von AccessClosure (jetzt Cardinal Health) erhielt 2007 seine Zulassung von der amerikanischen FDA und ist seit 2012 auch in Deutschland erhältlich. Es ist für Zugänge der Größen 5–7 F verfügbar. Das System wird über die einliegende Schleuse eingebracht und basiert auf einem resorbierbaren Pfropfen aus Polyethylenglykol (PEG). Vor Implantation des PEG wird intraluminal ein kleiner Ballon inflatiert und gegen die Arteriotomie gepresst. Dies soll einerseits die Blutung stoppen und andererseits das Abrutschen von PEG-Material ins Gefäßlumen verhindern. Bei Kontakt mit subkutaner Flüssigkeit quillt das PEG auf und verschließt somit den Punktionskanal (siehe Abbildung 4). Nach ca. 90 Sekunden kann der Ballon deflatiert

und das System entfernt werden. Eine manuelle Kompression ist für weitere 60 sek erforderlich. Die Resorptionszeit vom PEG beträgt 30 Tage [29, 128, 138].

Eine kleine Studie von Fields et al. [49] zeigte an 27 Kontrollangiogrammen von 135 Patienten ca. eine Woche nach MYNX-Applikation, dass bei 5 Angiogrammen (18 %) Anteile des PEG intraluminal nachzuweisen waren, zusätzlich wurden bei 3/27 (11 %) ein Pseudoaneurysma festgestellt.

Eine Weiterentwicklung des MYNX® ist das MYNX GRIP mit einer modifizierten Formel für das PEG. Dieses soll bei Blutkontakt auf das 300 bis 400-fache des Originals expandieren und somit einen besseren Halt im Punktionskanal und an der Gefäßwand erlangen [128]. Nach einer Marktanalyse von 2011 erreichte das MYNX GRIP im Jahre 2010 einen Marktanteil von 8,8 % an allen VS mit Tendenz zu höheren Anteilen im Jahre 2011 [29, 85].

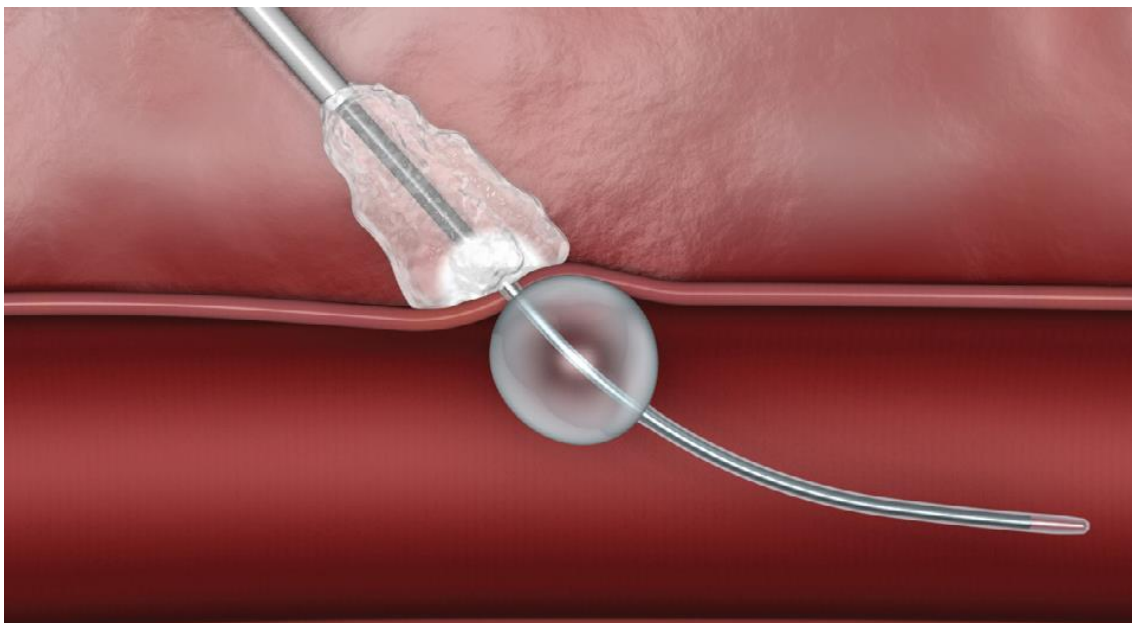


Abbildung 4: MYNX Verschluss-System [29];

Quelle: <http://www.cardinalhealth.com/en/product-solutions/medical/cardiovascular/mynx-vascular-closure-devices/mynxgrip-vascular-closure-device.html>

➤ **FISH® (Femoral Introducer Sheath and Hemostasis)**

Das FISH-System (siehe Abbildung 5) von Morris Innovative besteht aus einem resorbierbaren Band, hergestellt aus der Submukosa vom Schweinedarm, und einer Kompressionsnaht. Das System ist zum Verschluss des Punktionsdefektes nach diagnostischen Prozeduren zugelassen [17, 69]. Es ist in den Größen 5–8 F verfügbar und kann über die einliegende Schleuse eingebracht werden. Das System ist auch als Kombination aus Zugangsschleuse und Verschluss-System erhältlich. Am Ende des Eingriffs wird das Band in die Arteriotomie freigesetzt. Durch Zug an der Kompressionsnaht und gleichzeitiger manueller Kompression wird es dann an die Gefäßwand fixiert und dichtet somit die Punktionsstelle ab. Die Naht wird unterhalb des Hautniveaus abgeschnitten. Gegebenenfalls findet weitere manuelle Kompression für einige Minuten statt. Der Pfropfen löst sich innerhalb von 90 Tagen auf [17, 141].

Das FISH-System darf nicht bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Produkte vom Schwein verwendet werden [69].

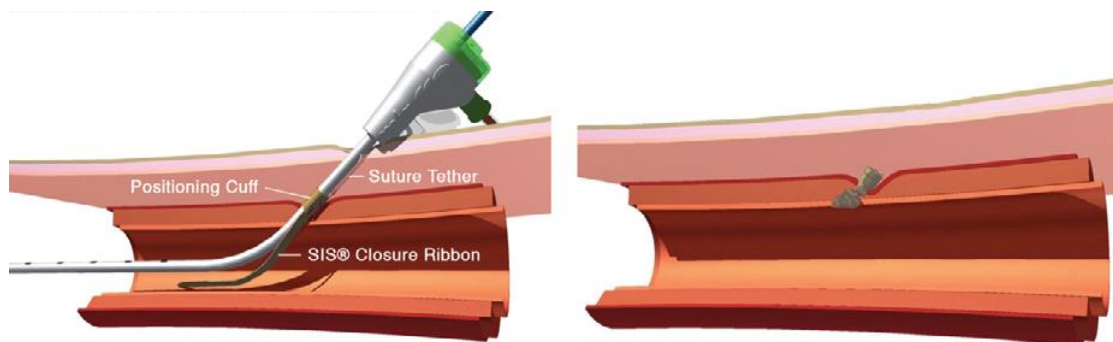


Abbildung 5: FISH®-Verschluss-System, Quelle: [29]

➤ **Boomerang**

Das Boomerang-System, seit 2004 für den Gebrauch genehmigt, besteht aus einem 18 G (Gauge: Maßeinheit für Außendurchmesser von Kanülen) durchmessenden Draht mit einer aus Nitinol geflochtenen Scheibe (Nickel-Titan-Legierung), die über die einliegende Schleuse intraluminal eingeführt und geöffnet wird (siehe Abbildung 5). Durch Zug am Draht wird die Scheibe von innen gegen die Gefäßwand gedrückt und somit der Punktionsdefekt mechanisch okkludiert. Der mechanische Druck wird für ca. 30 Minuten aufrechterhalten, dann wird die Scheibe geschlossen und durch den entstandenen Thrombus an der Gefäßaußenwand gezogen. Durch elastischen Recoil schrumpft die Arteriotomie während der intraluminalen Okklusion auf ca. 2 F und reduziert hierdurch die noch erforderliche Zeit für manuelle Kompression von 30 auf 4–5 Minuten. Nach dieser kurzen Kompressionszeit wird die endgültige Hämostase erreicht. Das System kann bei Punktionen zwischen 5 und 7 F verwendet werden [40, 68, 128, 142].

➤ **Catalyst® II/III**

Das Catalyst®-System von Cardiva Medical ist eine reine Modifizierung des Boomerang-Systems. Auf ähnliche Weise verwenden die Catalyst-Systeme eine Nitinol-Scheibe, die durch die Arbeitsschleuse eingeführt und geöffnet wird. Anders als beim Boomerang-System ist das Catalyst II mit Chitosan und Koalin (tierische Proteine mit koagulationsfördernder Wirkung) beschichtet, das Catalyst III zusätzlich mit Protaminsulfat, um bei heparinisierten Patienten die lokale Wirkung von Heparin zu neutralisieren [29, 128, 138]. Nach einer mechanischen Komprimierung von 15 Minuten bei diagnostischen und 120 Minuten bei interventionellen Prozeduren verkleinert sich der Punktionsdefekt durch elastischen Recoil der Muskulatur auf 18 G und das System kann entfernt werden. Manuelle Kompression (5–10 min) beendet die Hämostase [77]. Die Systeme sind für Zugänge der Größen 5–7 F zugelassen. Die Anwendung bei Patienten mit Allergien gegen Krustentiere und Protaminsulfat ist kontraindiziert.



Abbildung 6: Boomerang-Verschluss-System, Quelle: [29]

➤ **Arstasis/Axera®**

Axera (Arstasis Inc, Fremont, USA) vertritt eine Klasse für sich. Es fungiert gleichzeitig als Punktions- und Verschluss-System. Durch die einzigartige Punktionstechnik mit einem im Vergleich zur herkömmlichen Punktion nach Seldinger (45°) deutlich flacheren Punktionswinkel von 5° wird eine längere Verlaufsstrecke der Punktionsnadel und später der Schleuse innerhalb der Gefäßwand erzielt [128]. Nach Entfernung der Schleuse überlappen sich die einzelnen Schichten in der Gefäßwand über eine breitere Fläche. Durch manuelle Kompression von außen und den zusätzlichen physiologischen Druck innerhalb des Lumens werden diese Schichten gegeneinandergedrückt und resultieren in einem Verschluss des Punktionsdefekts (siehe Abbildung 7). Die Hämostase wird somit, anders als bei vielen VS, ohne Verwendung von Fremdmaterial erreicht. Daher ist eine Infektion oder Embolisation mit diesem System nicht zu befürchten. [29, 128, 143]. Allerdings beschreiben Grandhi et al. [59] in einer Beobachtungsstudie an 13 Patienten eine höhere Rate an Dissektionen der Gefäßwand mit Okklusion des Gefäßlumens.

Von der FDA erhielt das System eine Zulassung für die Verwendung nach diagnostischen Prozeduren mit Zugängen der Größe 5 und 6 F. Die prospektiv nicht randomisierte RECITAL-Studie von Turi et. al [143] konnte aber auch die Sicherheit des Systems nach interventionellen Prozeduren bestätigen.

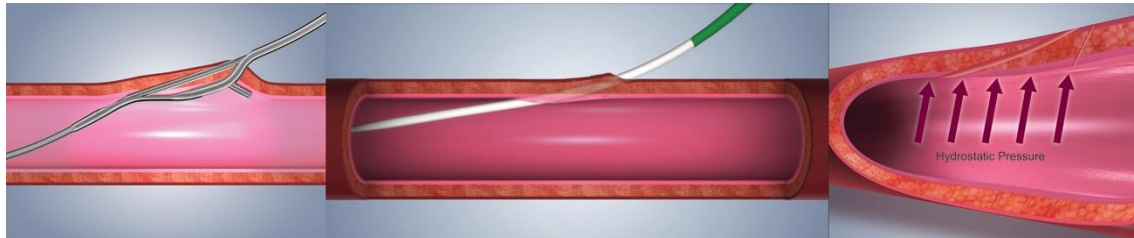


Abbildung 7: Punktionstechnik des Axera-Systems, Quelle: [29]

Folgende Tabelle gibt eine vergleichende Übersicht der klinischen Daten der o. g. passiven Verschluss-Systeme:

Tabelle 5: klinische Daten der häufigsten passiven VS

VS	Studie	Minor-/Major-Komplikationen	Applikationserfolg in %	Hämostasezeit in min; Hämostaseerfolg in % TTA**	Empfehlung der Autoren
EXOSEAL	Boschewitz et al. 2013 [24] Retrospektiv 417 Patienten 682 Applikationen	1,17 %/0,0 %	99,1 %	Per Studiendefinition <5 min/95,5 %	EXOSEAL ist sicher und effektiv nach retrograder Punktion auch nach wiederholter Anwendung
	Wiemer et al. 2012 [153] Prospektiv ECLIPSE-Studie 60 Patienten	3 Patienten ≥6cm Hämatome	92 %	3,2 ±3,0 min/-- TTA**: 3,0±6,2 Std.	7-F-EXOSEAL verkürzt die Hämostasezeit und die Zeit bis zur Mobilisation. Die 30 Tage Komplikationsrate ist niedrig
	Wong et al. 2009 [154] Randomisiert Multizentrisch 401 Patienten EXOSEAL vs. MC*	8,5 % vs. 4,0 % p=0,136 Major 0 % vs. 0 %	91,8 %	4,4 ±11,6 min vs. 20,1 ±22,5 min p<0,0001/ -- TTA**: 2,5 ±5,0 Std. vs. 6,2 ±13,3 Std. p=0,0028	Hämostasezeit und Zeit bis zur Mobilisation sind nach 6-F-EXOSEAL im Vergleich zur MC verkürzt.

MYNX	Scheinert et al. 2007 [121] FINALE-Studie Prospektiv Multizentrisch Einarmig 190 Patienten	3,7 %/0,5 %	93,2 %	1,3 min TTA**: 2,6 Std.	Das System ist sicher und effektiv bei Pat. mit diagnostischen und interventionellen Prozeduren
	Azmoon et al. 2010 [12] Retrospektiv 190 Angio-Seal vs. 238 MYNX	0,5 % vs. 0 % p=ns*** / 2,1 % vs. 2,1 % p=0,77	96,3 % vs. 90,8 % p=0,033	---	Trotz des höheren Applikationsmisserfolgs bei MYNX ist die Major-Komplikationsrate m. anderen Systemen vergleichbar niedrig
	Grandhi et al. 2014 [58] Prospektiv 766 Patienten 937 Applikationen	1,07 %/1,39 %	92,0 %	---	Niedriges BMI <18,5kg/m ² , Anzahl der Antikoagulanzen, große Schleusen sind Risikofaktoren für Misserfolg
	Pruski et al. 2017 [108] Prospektiv Einarmig 66 Patienten	7,6 %/0,0 %	94,1 %	---	MYNXGRIP ist sicher und effektiv nach antegrader Punktion und Entlassung am selben Tag
FISH	Bavry et al. 2008 [17] Prospektiv Randomisiert Multizentrisch FISH vs. MC* 191 vs. 106 Patienten	2,6 %/0,5 % vs. 2,8 %/0,0 % p=1,0	97,9 %	8,9 vs. 17,2 min p<0,0001 TTA**: 2,4 vs. 4,3 Std. p<0,0001	Reduziert Zeit für: Hämostase, Mobilisation und Entlassung bei Patienten ohne Antikoagulation
	Kamusella et al. 2017 [76] Retrospektiv 54 Patienten	0,0 %/1,9 %	92,6 %	---	Sicher und effektiv bei antikoagulierten Patienten unabhängig von der Punktionsrichtung
Boomerang	Doyle et al. 2007 [40] Einarmig Kohort-Studie 96 Patienten	5,2 %/0,0 %	99 %	Verweilzeit: Median: 31 min VS + 5 min MC*	Bei diagnostischen Prozeduren mit 5-F-Schleusen kann die Hämostase mit Boomerang sicher erreicht werden.
	Goswami et al. 2016 [57] Prospektiv Multizentrisch Randomisiert Boomerang+MC* vs. MC* allein 327 vs. 123 Patienten	Minor: 0,3 % vs. 1,2 % p=0,18 Major: 0,9 % vs. 0,8 % p=1,0	100 %	Mittelwert: 12,3 vs. 28,8 min p<0,0001 TTA** 4,15 vs. 5,3 Std. p=0,0002	Boomerang + MC* reduziert bei diagnostischen und interventionellen Prozeduren die Hämostase- und Mobilisationszeit

Catalyst II/III	Kiesz et al. 2011 [77] Prospektiv 351 Patienten: 100 interventionell 300 diagnostisch	1,75 %/0,25 %	99,3 %	Verweilzeit: Diagnostisch: 12,9 + 7,8 min Interventionell: 129,3 + 12,0 min TTA** 121,0 vs. 268,9 min	Catalyst II ist sicher und effektiv bei diagnostischen und interventionellen Prozeduren unter Bivalirudin
Arstasis/ Axera	Turi et al. 2013 [143] RECITAL-Studie Prospektiv Nicht-randomisiert, Einarmig 346 Patienten	4,3 %/0,0 %	97,1 %	Diagnostik: 4 ± 2,5 min Intervention: 6,9 ± 5,1 min TTA** 1,5 und 3,2 Std.	Axera verkürzt: Hämostase-, Mobilisations- und Entlassungszeit ohne Verwendung zusätzlicher VS. Die Komplikationsrate ist niedrig, der Patientenkomfort erhöht
	Grandhi et al. 2015 [59] Beobachtungsstudie 13 Patienten AXERA 2	7,6 %/15,4 %	84,6 %	8 min	Studienabbruch wegen seriöse Major-Komplikationen (Dissektionen). Weitere Studien sind erforderlich um das potenzielle Risiko von AXERA 2 zu erfahren
	Fortes et al. 2013 [51] Retrospektiv Ein-zentrisch 94 Patienten 104 Prozeduren	1 %/0 %	98 %	4 min TTA* 1 Std.	Das neue Axera System versucht durch modifizierte Punktionstechnik die Hämostasezeit und Mobilisationszeit zu verkürzen

* MC: manuelle Kompression, **TTA: Zeit bis zur Mobilisation, *** ns: nicht signifikant

1.2.5 Aktive Verschluss-Systeme

Die aktiven Verschluss-Systeme arbeiten mit verschiedenen Wirkmechanismen und wurden entwickelt um die Hämostasezeit zu verkürzen. Im Unterschied zu den passiven Systemen bewirken die aktiven Systeme einen aktiven Verschluss direkt am Punktionsdefekt. Dies gelingt mittels kollagenbasierter, thrombogener Platten oder Pfropfen [46, 82, 133], mittels einer oder mehrerer Gefäßnähte [14, 54] oder durch Clipapplikation an der Gefäßaußenwand [68].

Im Folgenden werden die spezifischen Eigenschaften der häufigsten Vertreter zusammengefasst. Die klinischen Daten sind weiter unten in Tabelle 6 dargestellt.

➤ StarClose/ StarClose SE®

StarClose (Abbott Vascular, Illionis, USA) ist der Prototyp der clipbasierten VS [128]. Mit seiner Weiterentwicklung, dem StarClose-SE®, erlangte das System auf dem amerikanischen Markt im Jahre 2010 einen Marktanteil von 19,4 % und eroberte damit neben Perclose die Zweitplatzierung an verkauften VS nach Angio-Seal™ [29, 85]. Das System besteht aus einem Clip-Applikator mit vormontiertem Clip, 6-F-Einwechselschleuse, 6-F-Dilatator und ein Führungsdraht [68]. Über die einliegende Schleuse, falls kompatibel, ansonsten nach Einbringen der Einwechselschleuse, wird das System eingeführt und mittels intraluminal geöffnetem Flügel positioniert. Nach dem Auslösen appliziert das System einen 4-Millimeter-Nitinol-Clip (Nickel-Titan-Legierung) außen auf die Gefäßwand. Dieser greift mit kleinen Zinken in die Adventitia hinein und führt die Arteriotomieränder tabaksbeutel förmig zusammen und verschließt somit den Punktionsdefekt (siehe Abbildung 8). Die Applikation ist einfach und schnell und dauert im Durchschnitt 48 Sekunden [68]. Die Vorteile des StarClose liegen im verwendeten inerten Material und der extraluminalen Lage des Clips. Hiermit sind Infektionsgefahr und Einengung des Gefäßlumens nicht zu erwarten [128]. Nachteilig ist eine artefaktbedingte schlechtere Bildqualität im MRT bei bestimmten Protokollen und ein potenzieller Einfluss auf die Repunktion [29, 128].

Das System ist zum Verschluss von Arteriotomien bis 6 F zugelassen.

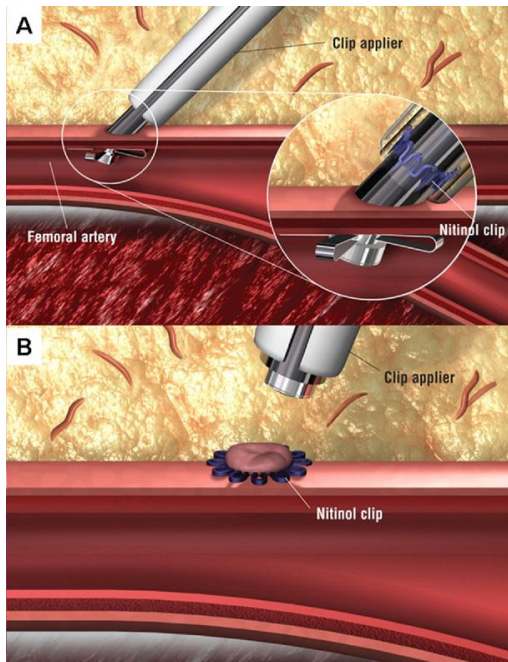


Abbildung 8: StarClose®-Verschluss-System, Quelle: [29]

➤ Perclose®-Systeme

Perclose (Abbott Vascular, Illionis, USA) erhielt als erstes nahtbasiertes VS seine FDA-Zulassung im Jahre 1997 und ist auf dem deutschen Markt eines der stärksten vertretenen nahtbasierten VS [128]. In den USA wird es mit einem Marktanteil von 40 % verkauft und ist weltweit, ähnlich wie das StarClose, mit annähernden 20 % unter allen VS vertreten [29, 68, 85, 138, 141]. Perclose ist in vier verschiedenen Varianten erhältlich: ProstarXL, Perclose A-T, Closer S und ProGlide als jüngstes System (siehe Abbildung 9). Die Systeme unterscheiden sich zwar in ihrer Mechanik, sie nutzen jedoch alle eine – bis auf ProstarXL zwei – nichtresorbierbare Naht bzw. Nähte (aus geflochtenem Polyester oder monofilen Polypropylen) zum Verschluss der Arteriotomie [18]. Über den einliegenden Führungsdraht wird das System ins Gefäßlumen eingebracht, bis Blut über den Indikatorschlauch austritt. Dann werden durch die Betätigung eines Hebels die Seitenarme intraluminal geöffnet. Durch Zug am System liegen dann die Arme der Gefäßvorderwand an und das System ist damit richtig positioniert. Anschließend werden zwei mit Faden bestückten Nitinol-Nadeln durch Aktivieren des Kolbens freigegeben. Diese durchstechen die Gefäßwand und verbinden

sich mit den Seitenarmen. Durch Zurückziehen des Kolbens wird die Naht durch die Gefäßwand gezogen und mit dem Zurückziehen des Systems an die Hautoberfläche geführt. Der vorgelegte Knoten wird mit einem Knotenschieber bis an die Gefäßoberfläche geführt und durchgeschnitten. Damit wird die Arteriotomie mechanisch verschlossen und erlaubt eine risikoarme sofortige Repunktion.

Bei Prostar, welches 4 Nadeln beinhaltet (entsprechend 2 Nähte), ist die Prozedur verhältnismäßig komplexer. Hier wird die Arterienwand von innen nach außen durchstochen, der Faden muss von Operateurshand geknotet und an die Gefäßoberfläche geführt werden. Daher wird das System von den Nutzern seltener favorisiert [18, 68]. Erst im Jahre 2002 wurde der Perclose A-T mit einem bereits vorgelegten Knoten eingeführt und später beim jüngsten Vertreter ProGlide zusätzlich das Polypropylen als monofiles, glattes Nahtmaterial benutzt und so die Zugfestigkeit und Gleitfähigkeit des Knotens verbessert [29, 68]. Im Vergleich zum früheren geflochtenen Faden wurden auch weniger Infektionen beobachtet [68]. Das System ist für Zugänge mit einer Größe von 5 bis 8 F zugelassen, das ProstarXL auch für größere Zugänge 8,5–10 F [29].

Eine Besonderheit des ProGlide-Systems ist die Möglichkeit, größere Zugänge bis 26 F verschließen zu können. Mit der so genannten „Preclose-Technik“ werden vor Einführung der Arbeitsschleuse zwei oder mehrere Nähte durch Einsatz einer entsprechenden Anzahl von Systemen vorgelegt und diese nach Beendigung der Prozedur und Entfernung der Schleuse zugezogen. Alternativ eignet sich für diese Technik auch der Einsatz des Prostar XL, welcher gleich 2 Einzelnähte einbringen kann [130, 138]. Die Sicherheit dieser Technik konnte in mehreren Studien gezeigt werden. Lee et al. [83] untersuchten 292 Patienten mit endovaskulärer Aorten-Stent-Implantationen (EVAR), von denen 64 % eine Schleusengröße 18–24 F hatten, auf Spätkomplikation. Die primäre Hämostase konnte bei 94 % der Prozeduren erreicht werden, die Major-Komplikationsrate betrug 1,92 %.

Größter Nachteil der Perclose-Systeme ist die komplexe Handhabung. Dies zwingt einerseits zu einer längeren Lernkurve (118–142 Fälle), andererseits führt es zu einer hohen Fehlerrate bei der Applikation (Applikationserfolg 89–100 %) [29, 52, 68, 128].

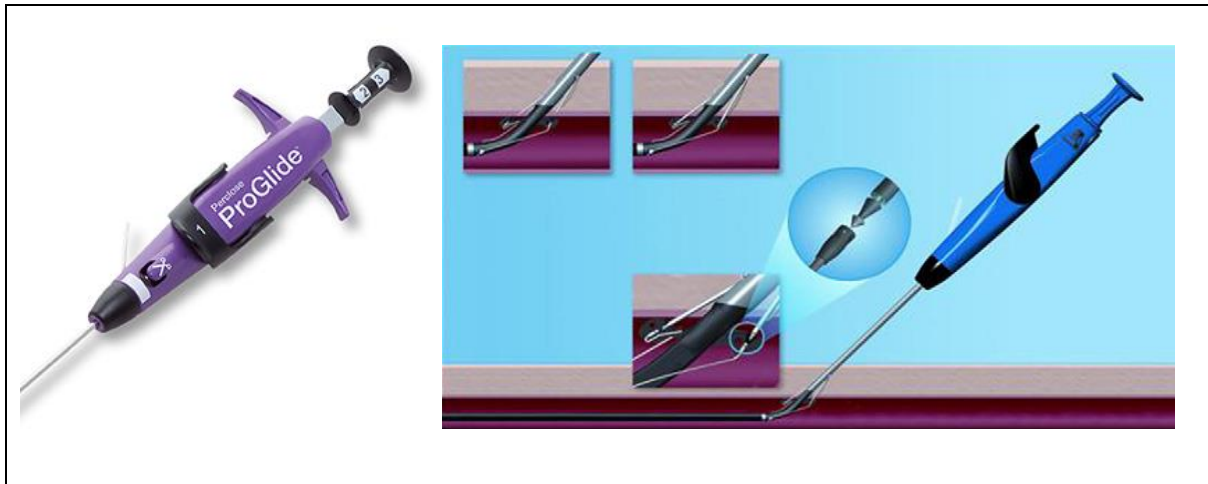


Abbildung 9: Perclose ProGlide®-Verschluss-System.

Quelle: <https://www.vascular.abbott/us/products/vessel-closure/perclose-proglide-suture-mediated-closure-system.html>

➤ **Angio-Seal™**

1996 wurde das Verschluss-System Angio-Seal™ klinisch eingeführt. Die Entwicklung wurde initial von der Kenesey Nash Corporation (Exton, USA) vorgenommen. Die Weiterentwicklung erfolgte dann durch Quinton Instruments und Sherwood, später durch Tyco, dann durch St. Jude Medical und seit 2016 wird es von der Firma Terumo vertrieben [130]. Das Angio-Seal™ steht in den Größen 6 F und 8 F zur Verfügung und ist auf dem Markt mit drei unterschiedlichen Varianten (Evolution®; STS Plus®; VIP®), die sich in ihrem Aufbau nur minimal unterscheiden, vertreten. Die neueste Entwicklung ist das seit 2006 verfügbare Angio-Seal VIP® (V-Twist Integrated Platform) mit einem verbesserten Anker zur leichteren Applikation [70]. Als Marktführer mit >50,6 % Marktanteil [29, 85] ist das Angio-Seal™ einfach in der Handhabung, hat eine sehr kurze Lernkurve und eine hohe technische Erfolgsrate >95 % [16, 29, 64, 150].

Unter anderem sind in den „Instructions for Use“ (IFU) die Bestandteile und Applikationstechnik des Angio-Seals™-Systems abgebildet [16, 64, 70].

Das System besteht aus drei Komponenten: einem Anker (1 x 2 x 10 mm), einem Kollagenschwamm und einem Verbindungsfaden, welcher Anker mit Kollagenschwamm verbindet (siehe Abbildung 10). Der Anker wird nach intraluminal eingebracht und durch Zug an die Gefäßinnenwand aufgerichtet und fixiert, dann wird

der Kollagenschwamm an der Gefäßaußenwand entlang des Verbindungsfadens vorgeschoben und somit die Punktionsstelle in „Sandwich-Technik“ durch mechanische Kompression verschlossen. Die Hämostase wird zusätzlich durch die koagulationsfördernde Wirkung des Kollagens verstärkt und im Schnitt in $1,2 \pm 2,1$ Minuten erreicht werden. Das Angio-Seal™ ist einfach in der Anwendung und kann in weniger als einer Minute appliziert werden. Alle Komponenten des Systems sind innerhalb von 60 bis 90 Tagen resorbierbar [1, 38, 64, 82, 94, 130].

Komponenten

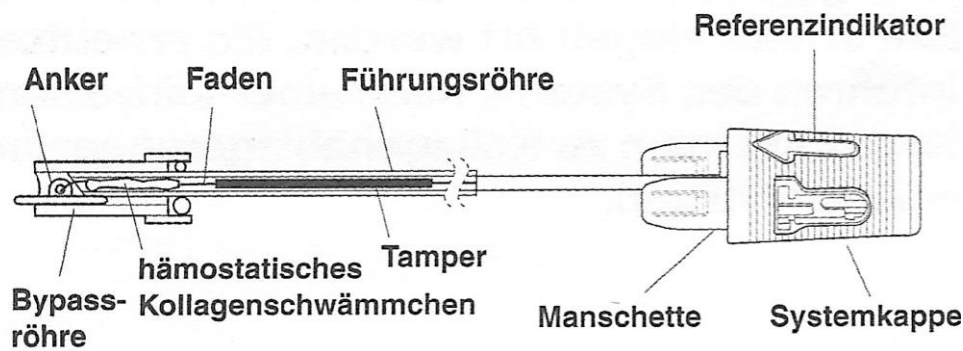


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Angio-Seal™-Verschluss-Systems [70]

○ Anwendungsbeschreibung von Angio-Seal™

Über die noch einliegende Schleuse wird ein Führungsdraht vorgeführt und die Schleuse entfernt. Über den Draht wird die Angio-Seal™-Einführschleuse eingebracht, dann langsam der Arteriotomie-Lokator vorgeschoben, bis Blut als Zeichen der intraarteriellen Lage aus der oberen Öffnung austritt. Dann erfolgt der Rückzug des Arteriotomie-Lokators bis kein Blut mehr austritt als Hinweis, dass die distale Lokator-Öffnung knapp das Gefäßlumen verlassen hat. Dann schließt ein erneutes Vorschieben an, bis Blut aus der oberen Öffnung austritt. Somit wird die optimale Position für die Applikation des Angio-Seal™-Systems ermittelt. Jetzt darf die Schleuse nicht mehr bewegt werden. Nach Entfernung des Arteriotomie-Lokators samt Führungsdraht wird nun der Anker platziert. Er wird soweit vorgeschoben, bis es zu einem Einrasten der Einführschleusenkappe mit der Manschette kommt. Dann erfolgt das Zurückziehen des

Einführsystems bis ein Doppelklick zu hören ist, hierdurch wird intraluminal der Anker freigesetzt. Das gesamte System wird jetzt vor die Haut herausgezogen, dann kommen Faden und Röhrchen zum Vorschein. Unter Zug am Faden wird nun das Röhrchen vorgeschoben. Hierdurch wird der Kollagenschwamm entlang des Fadens von außen gegen die Gefäßwand gedrückt (siehe Abbildung 11). Durch diese gegenläufige Bewegung der Hände wird sowohl ein thrombogener als auch ein mechanischer Verschluss gewährleistet. Der Faden muss unter Spannung gehalten werden, damit der Kollagenschwamm nicht in die Arterie gelangt. Abschließend wird der Faden unter der Haut abgeschnitten [64, 70].

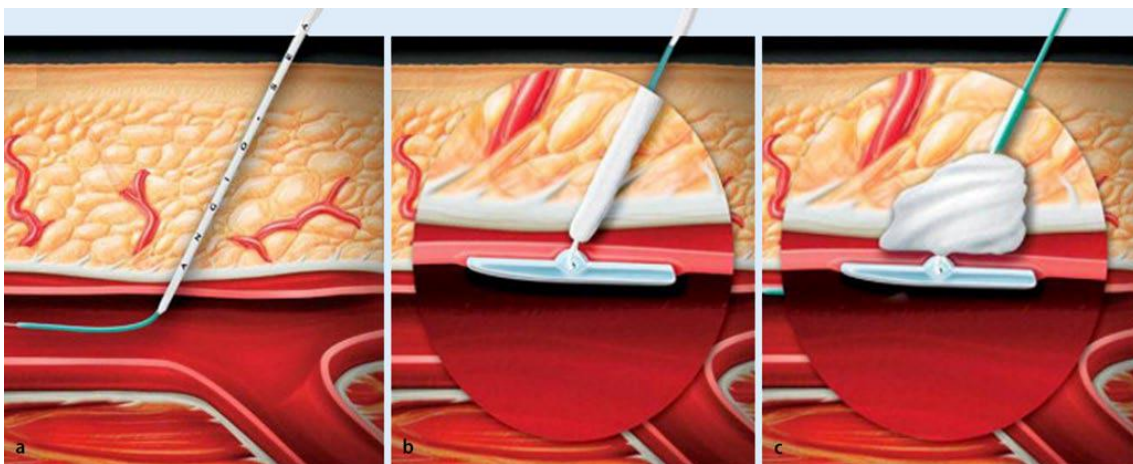


Abbildung 11: Angio-Seal™ „Sandwich-Verschluss-Technik“

Quelle: <http://www.terumo.co.jp/products/closure/angio-seal-vascular-closure-devices/angio-seal.html>, [70].

○ Indikation

Nach den Angaben des Herstellers ist das Angio-Seal™-VS für den Verschluss der Gefäßpunktionsstelle nach diagnostischen und interventionellen Prozeduren indiziert. Nach Herstellerinformation gibt es keine Kontraindikation für die Verwendung des Systems, auch nicht nach antegrader Punktion, wenn auch eine höhere Versagerquote in antegrader Richtung beschrieben wird (8,9% vs. 3,4%, $p < 0,02$) [31]. Für den antegraden Einsatz liegt bis heute noch keine FDA-Zulassung vor, lediglich für retrograd und den „Re-Stick“ (Anwendung bei Rezidiv-Punktion < 90 Tagen). Das Angio-Seal™-VS ist in den Größen 6 F und 8 F erhältlich. Bei Verwendung einer Schleuse der Größe 6 F und kleiner ist der Verschluss mit einem 6-F-Angio-Seal™-VS indiziert, bei Verwendung einer Schleuse der Größe 8 F und kleiner ist nach dem Hersteller der Verschluss mit einem 8-F-Angio-Seal™ indiziert [70].

Der Hersteller rät vom Einsatz des Angio-Seals™-VS in folgenden Situationen ab:

- bei bakterieller Kontamination der Schleuse oder der unmittelbaren Umgebung des Punktionsbereiches
- **bei Punktion und Positionieren der Schleuse durch die *A. femoralis superficialis* oder in die *A. femoralis profunda***
- bei Punktion im Bereich der Femoralis-Bifurkation
- bei Punktion proximal des Leistenbandes

Der Hersteller warnt in folgenden Situation vor der Applikation von Angio-Seal™:

- **bei bestehender Antikoagulationstherapie mit Marcumar®**
- bei bekannter Allergie gegenüber Kollagen
- bei bekannter Autoimmunerkrankung
- **bei Patienten, die eine Lysetherapie erhalten**
- bei Patienten, bei denen eine Gefäßprothese punktiert wurde
- **bei signifikanter peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK)**
- bei schlecht eingestelltem Blutdruck mit Werten über 180 mmHg systolisch
- **bei einer Thrombophilie bzw. einer Thrombopenie (unter 100 000 Thrombozyten/ μ l)**
- bei Kindern oder Patienten mit einem Arterien Durchmesser unter 4 mm
- bei schwangeren und stillenden Patienten

Folgende Nebenwirkungen bzw. Komplikationen sind unter Berücksichtigung vieler Verschluss-Systeme in der Literatur beschrieben worden [21, 30, 36, 118, 124, 136]:

- Blutung
- Hämatome
- Pseudoaneurysma
- Ischämie durch Verschluss oder Stenose des Gefäßes
- Dissektion
- Infektion
- Arteriovenöse Fisteln

In mehreren Studien wird die Hämostasezeit des Angio-Seals™ mit <5 Minuten angegeben. Diese Zeit ist signifikant niedriger gegenüber der manuellen Kompression (bis zu 52 min). Hinsichtlich der Komplikationen wird von der „Quality Improvement Guidelines“ der Gesellschaft für interventionelle Radiologie eine maximale Major-Komplikationsrate für VS von 3 % akzeptiert. Die angegebene Gesamtrate der lokalen Komplikationen nach Anwendung des Angio-Seals™ variiert in den Studien und rangiert zwischen 0,8 % und 3,6 %, vergleichbar mit der Komplikationsrate nach manueller Kompression [128]. Minor-Komplikationen werden mit einer Rate von bis zu 6,7 %, Major-Komplikationen mit einer Rate von bis zu 1,8 %, deutlich unter der akzeptierten Grenze angegeben [30, 32, 36, 38, 41, 43, 44, 79, 82, 87, 94, 100, 124, 130, 131, 157].

Die Vorteile des Angio-Seal™-Systems liegen in der einfachen Handhabung und der schnellen Applikation, Dauer etwa 1–2 Minuten [43, 82, 157]. Die Hämostasezeit ist deutlich beschleunigt, eine längere Kompression und Bettruhe wird hierdurch vermieden. Die Frühmobilisation ist somit gewährleistet, dies erhöht den Patientenkomfort und ermöglicht eine frühere Entlassung [1].

Den Nachteil des Angio-Seal™-Systems stellt der intraluminal liegende Anker, welcher erst im Verlauf von bis zu 90 Tagen resorbiert wird, dar. Daher rät der Hersteller von einer ipsilateralen Repunktion innerhalb dieser Zeit ab. Nach neuesten Erkenntnissen kann allerdings die ipsilaterale Punktion innerhalb von 90 Tagen ohne erhöhte Komplikation durchgeführt werden. Es ist aber auf einen Abstand von etwa 1 cm proximal der zuletzt stattgefundenen Punktion zu achten [7].

Tabelle 6: Klinische Daten der 3 häufigsten aktiven Verschluss-Systeme

VS	Studie	Minor-/Major-Komplikationen	Applikationserfolg	Hämostasezeit in min; Hämostase-Erfolg in % TTA** in min	Empfehlung der Autoren
Angio-Seal (AS)	Kussmaul et al. 1995 [82] Randomisiert Multizentrisch Angio-Seal™ (AS) vs. MC* 435 Patienten 218 vs. 217	Blutung: 7 % vs. 15 % p=0,007 Hämatome: 2 % vs. 6 % Gesamt: 12 % vs. 18 % p=0,08	AS: 96 %	2,5 vs. 15,3 min p<0,0001	Sicher und effektiv, beschleunigt die Hämostasezeit nach koronaren Interventionen v. a. bei Patienten mit Risikofaktoren für lokale Komplikationen

	Chevalier et al. 2003 [32] Multizentrisch Randomisiert AS vs. Kompression 306/306 Patienten Hoch-Risiko-Kollektiv	Kumulativ 5,9 % vs. 18 % p<0,001	96,8 %	5 vs. 52 min p<0,001 TTA 438 vs. 952 min p<0,001	AS in Hoch-Risiko-Patienten erlaubt eine schnelle Schleusenentfernung und reduziert das lokale Komplikationsrisiko trotz voller Antikoagulation im Vergleich zur Kompression
	Applegate et al. 2010 [10] Prospektiv Registerstudie 1004 Patienten Retrograd Angio-Seal Evolution	Minor: 2,4 % Major: 0,4 %	99,7 %	97,8 %	Gute Wirksamkeit und Sicherheit nach diagnostischen und interventionellen Herzkatheter-Untersuchungen
Perclose	Martin et al. 2008 [89] Prospektiv Randomisiert CAP-Studie Angio-Seal VIP (AS) vs. ProGlide (PG) vs. MC 200 Patienten	Major: AS: 2,8 % PG: 6,3 % MC: 5,9 % p=ns	AS: 100 % PG: 84,1 % p<0,01	5,3 vs. 46,3 min p<0,01 TTA: 261 vs. 343 min p<0,05	AS ist PG in Applikationserfolg, Hämostase und Mobilisationszeit überlegen. Weitere Studien sind notwendig
	Gerkens et al. 1999 [55] Prospektiv Diagnostik/Intervention vs. MC 600 Patienten	Minor: 4,4 % vs. 8,6 % Major: 1,3 % vs. 2,7 % p=ns***	94,3 %	7,8 vs. 19,6 min P<0,01 TTA: 4,5 vs. 17,8 Std. p<0,001	VS als sichere Alternative zur MC. Schnellere Hämostase und Mobilisation mit potenzieller Reduktion der Komplikationsrate
	Baim et al. 2000 [14] STAND II Studie Randomisiert 515 ProStar vs. MC*	Minor: 3,6 vs. 1,1 % p=ns*** Major: 2,4 vs. 1,1 % p=ns***	91,2 %	19 vs. 243 min P<0,0005 97,6 vs. 98,9 % p=ns*** TTA: 3,9 vs. 14,8 Std. P<0,0005	Verkürzt die Hämostase- und Mobilisationszeit ohne Erhöhung der komplikationsrate
	Fram et al. 2001 [52] Beobachtungsstudie 1200 Applikationen bei 1097 Patienten	Minor: 1,6 % Major: 1,8 %	91,2 %	TTA: <10 min bis 6 Std.	Sicher bei Patienten mit Koronarinterventionen. Verspricht eine schnelle Mobilisation
Star-Close	Hermiller et al. 2006 [66] CLIP-Studie Prospektiv Randomisiert Multizentrisch 596 Patienten StarClose vs. MC*	Diagnostik Minor 2,2 % vs. 1,4 % p=1.00 Major 0 % vs. 0 %	Diagnostik 94,1 %	1,5 vs. 15,5 min p<0,001 TTA**: 105 vs. 269 min p<0,001	StarClose ist bei interventionellen Prozeduren der manuellen Kompression hinsichtlich Hämostase und

		Intervention Minor 4,3 % vs. 9,9 % p=0,107 Major 1,1 % vs. 1,1 % p=1,00	Intervention 86,8 %	8 vs. 29 min p<0,001	Komplikationsrate nicht unterlegen
	Deuling et al. 2008 [39] Prospektiv Randomisiert Angio-Seal (AS) vs. StarClose (SC) vs. MC* 450 Patienten 150 AS 150 SC 150 MC*	Sickerblutung: AS 21 % SC 36 % p=0,001 Hämatom: AS 11 % SC 14 % MC 9 % p= ns***	AS 92 % SC 83 % p=0,015	AS 99 % SC 94 % MC*100 % AS vs. SC: p=0,06 SC vs. MC*: p=0,002	Kein Unterschied in der Sicherheit bei allen 3 Methoden. SC braucht längere Überwachung wegen Sickerblutung. SC hat eine hohe Fehlerrate. AS wird favorisiert
	Chiu et al. 2010 [33] Retrospektiv Ein-zentrisch 132 Patienten mit 143 Applikationen Antegrad vs. retrograd	15,4 %/0,7 %	92,3 %	---	StarClose hat eine niedrige Rate an Major- Komplikationen. In antegrader Punktion führt es zu vermehrt Minor- Komplikationen. Prospektiv randomisierte Studien sind erforderlich
	Branzan et al. 2009 [26] Prospektiv Einarmig 7- und 8-F-Schleusen 226 Patienten	Minor 11,1 % Major 3,5 %	7 F: 91,3 % 8 F: 90,1 %	7 F: 96 % 8 F: 97,6 %	Verschluss einer 7-/8- F-Arteriotomie mit StarClose ist mit relativem Risiko machbar. Eine randomisierte Studie mit höherer Patientenzahl ist erforderlich

*MC: manuelle Kompression, **TTA: Mobilisationszeit, *** ns: nicht signifikant

➤ SuperStitch und X-Site®

Bei beiden Systemen handelt es sich um nahtbasierte VS. Im Unterschied zum Perclose und X-Site wird der monofile Faden beim SuperStitch ohne zu kneten durch eine Muffe direkt an der Arteriotomiestelle gesichert. Es kann über die einliegende Schleuse bis 8 F (oder 12-F-Schleusen) eingeführt werden. Bei komplexer Handhabung dauert die Applikation ca. 91 ± 33 sek mit einem Applikationserfolg von 92 %. Die Major-Komplikationsrate liegt bei 0,7 %. Das System ist auf dem Markt nicht mehr erhältlich [128].

Das X-Site liegt in 6-F-Größe vor und wird über den liegenden Führungsdraht eingeführt. Eine Rotation des Systems um 180° ist erforderlich, um die zweite Nadel einzuführen und damit den Faden durchziehen zu können. Es wird ein Fischerknoten extern hergestellt, mit dem Knotenschieber an die Gefäßwand geführt und die Arteriotomie verschlossen. Ein Applikationserfolg von 94 % und eine Hämostasezeit von 5 bis 9 Min. werden beschrieben. Die Major Komplikationsrate liegt bei 0,4 % [68].

➤ Femoseal®

Das Wirkprinzip des Femoseal® (St. Jude Medical Systems, Uppsala, Schweden) basiert auf zwei resorbierbaren Polymerplatten, die miteinander mit einem Faden verbunden sind und um den Punktionsdefekt sowohl intra- als auch extravaskulär freigesetzt werden und einen Verschluss nach dem „Sandwich-Prinzip“ hervorrufen. Das System ist für Schleusengrößen bis 7 F konzipiert. Das System ist einfach zu platzieren und kann in bis zu 99 % der Fälle erfolgreich appliziert werden. In einer randomisierten Studie von 2014 zeigte sich im Vergleich zum EXOSEAL eine niedrigere technische Fehlerrate (5,3 % vs. 12,2 %, $p < 0,001$). Die Hämostasezeit war ebenfalls verkürzt (0,5 vs. 2,0 min, $p < 0,001$) [123]. Es wird eine Gesamtkomplikationsrate von 1 % berichtet [37].

➤ FastSeal®

Das FastSeal (Vascular Closure Systems, USA) ist ein relativ neu entwickeltes System und basiert auf einem nietenartigen Polymerpfropfen, der über die liegende 6- oder 8-F-Schleuse mit einer Länge von 10 bis 12 cm eingeführt wird. Nach dem Einführen wird ein Kolben betätigt, dadurch wird der Pfropfen freigesetzt. Beim Zurückziehen der Schleuse keilt sich der Pfropfen in der Gefäßwand der Arterie ein und verschließt diese (siehe Abbildung 12). Vorteilhaft ist ein am Pfropfen fixierter resorbierbarer Faden, mit dem der Pfropfen bei fehlerhafter Platzierung oder insuffizienter Hämostase entfernt werden kann. Durch den fixierten Faden ist auch eine Embolisation unwahrscheinlich. Der dünne intraluminale Anteil des Pfropfens wird binnen 14 Tagen absorbiert, der extraluminale Anteil nach 30 Tagen. Eine Phase I und Phase II Studie an 10 und 20 Patienten zeigen bisher eine 100-prozentige technische Erfolgsrate. (Quelle: Firmeninformation, <http://www.vclosure.com>)

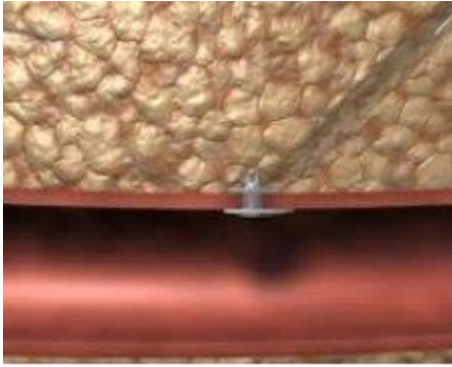


Abbildung 12: FastSeal-Verschluss-System, Quelle: <http://www.vclosure.com>

➤ VasoSeal®

Das VasoSeal stellt den ältesten Prototyp der VS dar. Es wurde 1995 durch die Datascope Corporation eingeführt und weltweit vergleichsweise am häufigsten appliziert [128, 130]. Das VasoSeal wirkt über einen gereinigten Kollagenpfropfen, der durch Aktivierung der Blutplättchen die Bildung von Fibrin und eines Blutgerinnsels an der Punktionsstelle beschleunigt und somit eine „Schutzkappe“ extravaskulär über die Punktionsstelle bildet. Das Kollagen wird später durch Makrophagen resorbiert. Anders als das Angio-Seal™ hinterlässt das VasoSeal somit keine intraluminalen Komponenten. Das System ist für Schleusen der Größe 5–8 F indiziert. In mehreren Metaanalysen konnte die Reduktion der Hämostasezeit bestätigt werden, allerdings zeigte sich eine deutlich erhöhte Komplikationsrate (OR 2,27; CI: 1,35-3,80 und OR 1,18; CI: 1,16–1,20) [100, 144]. Zudem verlor das System aufgrund umständlicher Handhabung, Abstandmessung zur Haut und der zusätzlichen manuellen Kompression immer mehr an Akzeptanz und findet deshalb im klinischen Alltag nur noch selten Anwendung [68].

Bei den neueren Generationen VasoSeal ES®, VasoSeal low und VasoSeal Elite muss im Vergleich zum Prototyp VasoSeal der Gefäß-Haut-Abstand nicht mehr gemessen werden, auch beträgt der Kollagenanteil 40 % weniger. Die Applikationszeit ist kürzer aufgrund des schnell expandierenden Kollagens. Eine manuelle Kompression ist nicht mehr erforderlich [68].

➤ Duett Pro®

Das 1997 erstmals an Menschen angewandte Duett-VS aus Minneapolis arbeitet mit einer prokoagulatorischen Mischung aus tierischem Kollagen (250 mg) und Thrombin (10 000 Einheiten). Das System kann über jede Schleuse bis 9 F eingebracht werden. Dabei wird ein 3-F-Ballon vorübergehend intraluminal expandiert und das Gemisch aus Kollagen und Thrombin auf die Arterie und in den Stichkanal eingebracht. Durch Aktivierung der Koagulation und Entstehung eines Fibrin-Koagels wird sowohl die Arteriotomie als auch der Stichkanal verschlossen. Der Ballon soll eine unbeabsichtigte intraarterielle Applikation des thrombogenen Materials verhindern [68, 130]. Aufgrund der hohen potenziellen Gefahr einer unbeabsichtigten intraarteriellen Injektion des Thrombin-Gemischs wurden neue Systeme (Matrix VSG von AccessClosure Inc.) mit dem wasserlöslichen Material Polyethylenglykol als Prokoagulant entwickelt. Das Duett wird inzwischen nur noch selten eingesetzt [68, 128].

➤ Angiolink EVS® (*expanded vascular stapling*)

Angiolink EVS® (Medtronic, Minneapolis, USA) basiert auf einem mechanischen, titanclipbasierten, extraluminalen Verschluss der Arteriotomiestelle. Das System ist für Zugangsgröße von 6 F bis 8 F zugelassen und besteht aus 3 Komponenten: „Introducer“, Titanklammer und Auslösegerät. Nach Entfernung der Schleuse wird der „Introducer“ über den Führungsdraht intraluminal eingebracht. Zwei Stabilisierungsarme werden intraluminal geöffnet und gegen die Gefäßvorderwand gezogen, diese adaptieren die Punktionsränder ellipsenförmig. Das Auslösegerät wird nun eingebracht und bei Kontakt mit der Gefäßwand die Titanklammer freigesetzt. Dann werden die Stabilisierungsarme geschlossen und das System entfernt. Somit verbleibt intraluminal kein Fremdmaterial. Das Auslösegerät hat die Besonderheit, sich vor Freisetzung der Klammer auf 15 F zu erweitern, um viel Gewebe zu fassen und größere Arteriotomien verschließen zu können [5, 68]. Die Sicherheit und Wirksamkeit ist in randomisierten Studien beschrieben worden. Ansel et al. [5] zeigen im Vergleich zur manuellen Kompression eine kürzere Hämostasezeit und schnellere Mobilisation ($p < 0,001$). Die Major-Komplikationsrate war vergleichbar (0,4 % vs. 1,7 %, $p = \text{ns}$).

1.2.6 Komplikationen nach Gefäßpunktionen

Die Gesellschaft für interventionelle Radiologie (SIR) unterteilt die Komplikationen in Minor- und Major-Komplikationen. Eine Minor-Komplikation bedarf keine spezielle Therapie und bleibt damit ohne weitere Konsequenz oder es bedarf einer nominalen Therapie mit einer Übernachtung zur reinen Überwachung. Eine Major-Komplikation erfordert dagegen eine Hospitalisierung mit zusätzlicher, bisher nicht geplanter Therapie länger als 48 Stunden oder mündet in permanente negative Folgeerscheinungen oder führt zum Tod [35]:

Zu den Minor-Komplikationen zählen [8, 87, 118, 128, 132]:

- Blutung aus der Punktionsstelle ohne Notwendigkeit einer Bluttransfusion oder eines operativen Eingriffs
- Hämatome ohne Notwendigkeit einer Bluttransfusion oder eines operativen Eingriffs
- Schmerzen an der Punktionsstelle
- Kleine Pseudoaneurysmen, die konservativ effektiv behandelt werden können

Zu den Major-Komplikationen zählen [8, 87, 118, 128, 132]:

- Blutungen und Hämatome, die eine Bluttransfusion oder einen chirurgischen Eingriff erfordern
- Pseudoaneurysma mit Notwendigkeit zur chirurgischen Therapie
- Arteriovenöse Fisteln
- Dissektion mit Pulsverlust distal der Punktionsstelle
- Embolischer Verschluss mit Pulsverlust distal der Punktionsstelle und Notwendigkeit zur operativen Versorgung

1.2.7 Empfehlung der Gesellschaften zur Verwendung von VS

Nach der American Heart Association (AHA) und der Gesellschaft für interventionelle Radiologie (SIR) wird Folgendes für die Verwendung von Verschluss-Systemen empfohlen [103, 128]:

1. Vor Einsatz eines VS soll ein Angiogramm zur Darstellung der Punktionshöhe und zum Detektieren anderer Pathologien (Kalzifikationen) durchgeführt werden.
2. Die Verwendung von VS nach kardiovaskulären Prozeduren über die AFC ist angemessen, wenn schnellere Hämostase, schnellere Mobilisation und Verbesserung des Patientenkomforts erreicht werden soll. Es soll aber noch eine Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung patienten- und prozedurbezogener Faktoren erfolgen.
3. VS sollen nicht routinemäßig nach kardiovaskulären Prozeduren mit dem Ziel der Reduktion von Gefäßkomplikationen eingesetzt werden.
4. Die institutionelle Komplikationsrate für VS darf nicht die Komplikationsrate nach manueller Kompression übersteigen (0–3 % für Major-Komplikationen)
5. Es gibt keine allgemeingültige Empfehlung, die einen routinemäßigen Einsatz von VS in Gefäßprothesen oder Stents rechtfertigt.
6. Es gibt keine allgemeingültige Empfehlung, die einen routinemäßigen Einsatz von VS zur Reduktion der Behandlungskosten rechtfertigt.
7. Bei möglichem Einsatz von VS sollte der Patient vorher aufgeklärt werden.
8. Komplikationen während oder nach Verwendung eines VS sollen zur Qualitätssicherung dem nationalen Register und der FDA gemeldet werden.

1.2.8 Lernkurve

Durch das breite Spektrum an vorhandenen VS mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wird der Anwender mit einer so genannten Lernkurve konfrontiert. Turi [139] unterscheidet eine generische von einer VS-spezifischen Lernphase. Die generische Lernphase beinhaltet: Patientenauswahl, die richtige Interpretation der Angiografiebilder, Beurteilung des individuellen Körperhabitus, Einschätzung des klinischen Bildes für die Eignung für ein VS sowie das periprozedurale Management dieser Patienten. Die VS-spezifische Lernphase ist abhängig vom verwendeten VS. Die anfängliche Rate an Fehlplatzierung liegt typischerweise zwischen 10 % und 15 % [139]. Eine signifikante Verbesserung der Fehlerrate z. B. für das Angio-Seal™-VS kann bis zu 50 Anwendungen erfordern und ist abhängig von individuellen und institutionellen Anpassungen an neue Technologien. (Angio-Seal™: 14 % Fehlerrate bei den ersten 50 Applikationen vs. 3,5 % bei den folgenden 202 Applikationen; $p=0,009$) [139, 150]. Dem gegenüber zeigte eine Analyse der Registerdaten der NCDR (National Cardiovascular Data Registry) eine triphasische Lernkurve für das VS StarClose. Bereits nach initialer Anwendung kommt es rapide zu hohen Erfolgsquoten, gefolgt von einem Rückgang, der nach weiteren Applikationen wieder auf ein stabil hohes Erfolgsniveau ansteigt. Bei konsequenter Anwendung über 2 Jahre zeigte sich eine Verbesserung des Applikationserfolges von 93 % auf 97 %. Dieser Lerneffekt spiegelte sich auch in einer 30-prozentigen Reduktion der klinischen Fehlerrate bei den Prozeduren wider. Paradoxerweise zeigte sich in Kliniken mit niedriger Fallzahl <800/Jahr eine 98-prozentige Erfolgsquote bereits nach 75 Applikationen, wogegen in Krankenhäusern mit hoher Fallzahl >2400/Jahr 130 Applikationen für eine 98-prozentige Erfolgsquote erforderlich waren [114]. Ähnlich wurde der Lerneffekt bei nichtlehrenden Krankenhäusern und bei interventionellen Prozeduren schneller als bei Lehrkrankenhäusern und bei diagnostischen Prozeduren erreicht [114]. Als Begründung wird die regelmäßige Verwendung der VS durch wenige Operateure an kleinen Krankenhäusern angeführt. Hierdurch wird die Expertise schneller erlangt. Eine deutlich längere und steilere Lernkurve wird dagegen den nahtbasierten VS (>350 Patienten) zugeschrieben [36].

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Verschluss-Systeme wurden alternativ zur manuellen Kompression mit dem Ziel entwickelt, die Hämostasezeit zu beschleunigen, den Patientenkomfort zu erhöhen, eine frühere Entlassung zu ermöglichen und die Komplikationsrate zu senken. In vielen Studien konnte die Wirksamkeit der VS gezeigt werden [1, 32, 34, 41, 44, 82, 89, 94, 130, 157, 158], allerdings bleibt die Sicherheit kontrovers diskutiert [21, 60, 61, 79, 130, 131].

In diesem Zusammenhang ist die Sicherheit des Angio-Seal™-Verschluss-Systems auch bei einer Off-Label-Anwendung (Anwendung abweichend von den Herstellervorgaben) nicht ausreichend untersucht [25, 47, 120, 156].

Mit dieser retrospektiven Arbeit soll primär das lokale Komplikationsrisiko nach Anwendung des Angio-Seals™ in der Off-Label-Situation (Definition: siehe Material und Methoden, Abschnitt 2.4.1) gegenüber der Anwendung in der On-Label-Situation ausgewertet werden.

Sekundär soll – bezogen auf die Gesamtpopulation – das lokale Komplikationsrisiko nach Anwendung des Angio-Seals™ in antegrader vs. retrograder Punktion evaluiert werden. Des Weiteren soll geprüft werden, ob Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Punktionsseite, Medikamente, BMI, Schleusen-Liegedauer, KHK, DM, Bluthochdruck, HLP und Nikotin einen Einfluss auf die lokale Komplikationsrate nehmen. Die hier gewonnenen Ergebnisse sollen mit denen anderer Arbeitsgruppen anhand der Literatur verglichen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterium für diese retrospektive Arbeit waren Patienten, die nach endovaskulärer Intervention via unilateraler Punktion der Femoralarterie im Zeitraum November 2013 bis Juli 2016 in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Marburg, unabhängig von der Indikation zur Diagnostik oder Intervention, das Verschluss-System Angio-Seal™ VIP® 6 F oder 8 F zum Verschluss der Gefäßpunktionsstelle in der Leiste erhalten haben.

2.2 Ausschlusskriterien

Manuelle Kompression oder Verwendung eines anderen VS zum Verschluss der Gefäßpunktionsstelle

2.3 Sammeln und Auswerten der Daten

Mithilfe eines Filters nach dem Operations- und Prozeduren-Schlüssel (OPS-Schlüssel 8-83b.c6) für Verschluss-Systeme mit Anker wurden die elektronische Datenbank durchsucht und die Patienten rekrutiert. Um an die für die Arbeit relevanten Daten zu gelangen, wurde die elektronische Datenbank „Orbis“ von der Firma Agfa HealthCare mit der Version 08042802.1006000 durchsucht. Es wurden folgende Berichte eingesehen: das Interventionsprotokoll, aus dem die Kerninformationen dieser Arbeit stammen sowie die Laborwerte und der Entlassungsbericht, aus dem wichtige Informationen über den postinterventionellen Verlauf, BMI und Risikofaktoren zu entnehmen waren. Patientendaten werden am radiologischen Institut der Uniklinik Marburg seit Anfang 2010 elektronisch erfasst. Frühere Ereignisse vor 2013 konnten somit eingesehen werden und fanden Berücksichtigung bei der Auswertung.

Durchsucht wurde die Datenbank nach folgenden Datensätzen:

Alter zum Zeitpunkt der Intervention, Geschlecht, Dringlichkeit, Indikation, Art der Intervention, Dauer der Intervention, Punktionsort, Punktionsrichtung, Punktionsseite, Stadium der pAVK, Größe der verwendeten Schleuse, Größe des Verschluss-Systems, Risikofaktoren (Hypertonie, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit (KHK),

Nikotin, Hyperlipidämie (HLP)), Komplikationen, Gefäß voroperiert, Verschluss-System in der Vorgeschichte, intraprozedural verabreichte Medikamente, Body-Mass-Index (BMI), Quick, INR (International Normalized Ratio), PTT (Partial Thromboplastin Time), Thrombozyten, Kreatinin, GFR (Glomeruläre Filtrationsrate). Die erhobenen Daten wurden für die weitere Bearbeitung in ein Excel-Datenblatt (Microsoft Excel 2016 Inc.) übertragen und die Ergebnisse mithilfe dieses Programms dargestellt.

2.4 Definition und Auswertung der Zielkriterien

2.4.1 Gruppendefinition

Für die primäre Fragestellung setzen sich die Gruppen wie folgt zusammen:

1) Die Off-Label-Gruppe: Hier wurde das Angio-Seal™ 6 F oder 8 F abweichend von den Empfehlungen des Herstellers verwendet. In dieser Gruppe wurden zusammengefasst: (siehe auch Tabelle 10)

- Applikation in Oversize-Punktionen: 6-F-Angio-Seal™ für 7-F-Schleusen und größer sowie 8-F-Angio-Seal™ für 9-F-Schleusen und größer
- Applikation nach Lysetherapie >24 Stunden
- Applikation bei Rezidivpunktion <90 Tage
- Applikation nach Punktion der AFS
- Applikation bei Patienten mit Thrombozytopenie <100.000/ μ l
- Applikation bei Patienten unter Marcumartherapie mit einem INR >2 Ratio

2) Die On-Label-Gruppe: In dieser Gruppe wurden alle Patienten zusammengefasst, bei denen das Angio-Seal™ 6 F oder 8 F nach Vorgaben des Herstellers verwendet wurde.

Für die sekundäre Fragestellung setzen sich die Gruppen wie folgt zusammen:

1) antegrade Punktion: alle Patienten, bei denen die Femoralarterie in Blutflussrichtung punktiert wurde.

2) retrograde Punktion: alle Patienten bei denen die Femoralarterie entgegen der Blutflussrichtung punktiert wurde.

2.4.2 Definition der Komplikationen

Komplikationen wurden im Entlassungsbericht nach klinischer oder sonografischer Untersuchung der Leiste beschrieben. Aufgrund der geringen Zahl an Komplikationen wurden Minor- und Major-Komplikationen bei der statistischen Auswertung zu lokalen Komplikationen zusammengefasst. Eine Aufschlüsselung in Minor- und Major-Komplikationen erfolgte deskriptiv.

In Anlehnung an die Literatur und an die Definitionen in den Richtlinien zur Qualitätsverbesserung der Gesellschaft für interventionelle Radiologie (SIR) wurden die in dieser Studie erhobenen Komplikationen wie folgt den Minor- oder Major-Komplikationen zugeordnet [35, 59, 77, 88]:

Minor-Komplikationen:

1. kleine Hämatome (ohne spezielle Therapie)
2. Sickerblutung aus dem Stichkanal
3. *Aneurysma spurium* (konservative Therapie)

Major-Komplikationen:

1. *Aneurysma spurium* (operative Therapie)
2. Hämatome – auch retroperitoneal – mit Notwendigkeit der Bluttransfusion oder chirurgischen Intervention
3. Gefäßokklusion

2.4.3 Gerinnungsstatus

Der präprozedurale Antikoagulationsstatus wurde anhand der 24–48 Stunden vor Beginn der Prozedur vorhandenen Laborwerte (Thrombozyten, Quick, INR und aPTT) erfasst. Patienten unter Marcumartherapie mit einem $\text{INR} \geq 2$ werden als therapeutisch antikoaguliert definiert. Ebenso werden Patienten mit einer Thrombopenie $\leq 100.000/\mu\text{l}$ differenziert bezüglich Komplikationen analysiert. Eine Bestimmung der Gerinnung im Anschluss an jede Prozedur wurde routinemäßig nicht durchgeführt, somit liegen diesbezüglich keine Werte vor. Anhand der Diagnosen und des Medikamentenplans im Entlassungsbrief konnte eine bestehende Marcumar- oder ASS-Therapie herausgefunden werden. Ob ein präprozedurales Bridging mit einem Heparinpräparat bei marcumarisierten Patienten stattgefunden hat, konnte aus der digitalen Akte nicht eruiert werden und bleibt deshalb unberücksichtigt. Das Interventionsprotokoll gab

Auskunft über intraprozedural verabreichte Antikoagulanzen (Heparin, Iscover, ASS, Urokinase) und postprozedural verordnete Antikoagulationstherapie (Heparin, Iscover, ASS).

2.4.4 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index wurde aus den vorhandenen Daten in der Anamnese oder unter der Rubrik „Körperliche Untersuchung“ im Entlassungsbrief nach allgemeingültiger Definition „Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2)“ berechnet und auf eine Kommastelle abgerundet. Für die Auswertung wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung errechnet und nach Definition der Deutschen Adipositas Gesellschaft (DAG) eine Adipositas bei einem BMI ≥ 30 festgelegt.

2.5 Statistische Auswertung

Die Häufigkeit kategorialer Merkmale wurde anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Metrische Merkmale wurden durch Angabe von Mittelwert (Mw), Standardabweichung (Sd), Median sowie Minimum und Maximum (Min-Max) beschrieben.

Ob zwei kategoriale Merkmale unabhängig voneinander sind, wurde mit dem exakten Fisher-Test getestet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um zwei unabhängige Gruppen hinsichtlich der Verteilung eines metrischen Merkmals zu vergleichen.

Ob sich zwei Gruppen hinsichtlich des Komplikationsrisikos unterscheiden oder ob das Risiko von einem metrischen Merkmal abhängt, wurde mit *odds ratio* quantifiziert.

Alle statistischen Tests erfolgten zweiseitig zum Signifikanzniveau 0,05. Für die statistische Analyse wurde Stata 14.2/IC (Stata Corp. LLC, Texas, USA) für Windows verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Charakteristika der Gesamtpopulation

Im Zeitraum von November 2013 bis Juli 2016 wurde bei 471 Patienten eine unilaterale Punktion der *Arteria femoralis* durchgeführt und zum Verschluss der Punktionsstelle ein Angio-Seal™ 6 F oder 8 F verwendet. Nach oben genannter Definition erfüllten 94 (20,0 %) Anwendungen die Off-Label-Kriterien. Bei insgesamt 5 (1,1 %) Patienten kam es zu einem Versagen bzw. Scheitern der Angio-Seal™-Applikation, eine manuelle Kompression wurde stattdessen durchgeführt.

Die demografischen Daten und Komorbiditäten der eingeschlossenen 471 Patienten sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Demografische Daten und Komorbiditäten der Kohorte.

Demografische Daten und Komorbiditäten		n (%)
Gesamtzahl der Kohorte		471 (100 %)
Gruppen	Off-Label	94 (20,0 %)
	On-Label	377 (80,0 %)
Punktionsrichtung	Antegrad	216 (45,9 %)
	Retrograd	255 (54,1 %)
Geschlecht	Männer	332 (70,0 %)
	Frauen	139 (30,0 %)
Alter Mw 69,6 Sd 12,1 Median 71,0 Rang 19–98	19–<30	2 (0,4 %)
	30–<40	5 (1,1 %)
	40–<50	16 (3,4 %)
	50–<60	80 (17,0 %)
	60–<70	108 (22,9 %)
	70–<80	162 (34,4 %)
	80–<90	85 (18,0 %)
	90–100	13 (2,8 %)
BMI Mw 29,9 Sd 5,9 Median 29,2 Rang 19,3–50,3	Werte vorhanden	353 (100 %)
	19–<25	83 (23,5 %)
	25–<30	106 (30,0 %)
	30–<35	90 (25,5 %)

	35–<40	53 (15,1 %)
	≥40	21 (5,9 %)
Nikotin	Ja	168 (35,7 %)
	Nein	303 (64,3 %)
Komorbiditäten Ja/nein (%/ %)	KHK	199/272 (42,3 %/57,7 %)
	Arterielle Hypertonie	393/78 (83,4 %/16,6 %)
	HLP	182/289 (38,6 %/61,4 %)
	Diabetes mellitus	194/277 (41,2 %/58,8 %)
	Niereninsuffizienz GFR <80 ml/min	284/187 (60,3 %/39,7 %)
Punktionsseite	rechts	282 (59,9 %)
	links	189 (40,1 %)
ASS-Therapie	Ja	398 (84,5 %)
	Nein	73 (15,5 %)
Marcumartherapie	Ja	63 (13,4 %)
	Nein	408 (86,6 %)

BMI: Body-Mass-Index, Körpergröße/Gewicht²; Einheit (kg/m²),

Sd: Standardabweichung, KHK: Koronare Herzkrankheit, HLP: Hyperlipidämie,

GFR: glomeruläre Filtrationsrate

3.2 Verteilung der Charakteristika auf die Off- und On-Label-Gruppe

Die Verteilung der Patientencharakteristika in der Off- und On-Label-Gruppe wird in den Tabellen 8 und 9 gezeigt.

Hinsichtlich der demografischen Daten ergab sich zwischen den Gruppen Off-Label und On-Label bezüglich Alter und Geschlecht statistisch ein signifikanter Unterschied. In der Off-Label-Gruppe waren die Patienten durchschnittlich 4 Jahre jünger ($p=0,002$) und es kamen vermehrt Männer vor ($p=0,008$) (siehe Tabelle 8 und 9). BMI und Punktionsseite waren dagegen in beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 9).

Bezüglich der Komorbiditäten fanden sich vermehrt Raucher (48,9 vs. 32,4 %; $p=0,004$) und weniger Diabetiker (30,9 % vs. 43,8 %; $p=0,026$) in der Off-Label-Gruppe. Die anderen Variablen Hypertonie, KHK, HLP und Niereninsuffizienz waren vergleichbar ohne signifikante Unterschiede. Bezüglich Rezidivpunktionen ergab sich eine Gleichverteilung, allerdings fanden sich in der Off-Label-Gruppe vermehrt voroperierte Leisten vor ($p<0,001$). Auch die Einnahme von Gerinnungshemmern oder Antikoagulanzen (ASS, Iscover und Marcumar) vor der Intervention waren in beiden Gruppen vergleichbar (siehe Tabelle 9).

Tabelle 8: Altersverteilung in Abhängigkeit von On- und Off-Label

	n	Mw	Sd	Median	Min-Max	p-Wert*
On-Label	377	70,3	12,2	72,0	19,0–95,0	0,002
Off-Label	94	66,8	11,5	65,0	37,0–98,0	

*p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests

Tabelle 9: Verteilung der Charakteristika im Off-Label- vs. On-Label-Gruppe

		On-Label (n=377)	Off-Label (n=94)	p-Wert*
Geschlecht	Frauen	122 (32,4 %)	17 (18,1 %)	0,008
	Männner	255 (67,6 %)	77 (81,9 %)	
Seite	links	153 (40,6 %)	36 (38,3 %)	0,725
	rechts	224 (59,4 %)	58 (61,7 %)	
BMI **	≥30	126 (44,1 %)	38 (56,7 %)	0,077
	<30	160 (55,9 %)	29 (43,3 %)	
Hypertonie	nein	61 (16,2 %)	17 (18,1 %)	0,644
	ja	316 (83,8 %)	77 (81,9 %)	
DM	nein	212 (56,2 %)	65 (69,1 %)	0,026
	ja	165 (43,8 %)	29 (30,9 %)	
KHK	nein	215 (57,0 %)	57 (60,6 %)	0,561
	ja	162 (43,0 %)	37 (39,4 %)	
Nikotin	nein	255 (67,6 %)	48 (51,1 %)	0,004
	ja	122 (32,4 %)	46 (48,9 %)	
HLP	nein	233 (61,8 %)	56 (59,6 %)	0,723
	ja	144 (38,2 %)	38 (40,4 %)	
GFR < 80ml/min	nein	135 (35,8 %)	37 (39,4 %)	0,550
	ja	242 (64,2 %)	57 (60,6 %)	
Marcumar	nein	329 (87,3 %)	79 (84,0 %)	0,401
	ja	48 (12,7 %)	15 (16,0 %)	
Gefäß voroperiert	nein	351 (93,1 %)	73 (77,7 %)	<0,001
	ja	26 (6,9 %)	21 (22,3 %)	
Rezidiv	nein	268 (71,1 %)	60 (63,8 %)	0,171
	ja	109 (28,9 %)	34 (36,2 %)	

Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Ausprägungen der Variablen innerhalb einer der beiden Behandlungsgruppen (Spaltensumme einer Variable pro Gruppe = 100 %).

*p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests, ** BMI On-Label n=286, Off-Label n=67

3.3 Off-Label-Kriterien und Verteilung im Gesamtkollektiv

Nach o. g. Definition wurde das Angio-Seal™ bei 94 Patienten (20,0 %) entgegen den Empfehlungen des Herstellers (Off-Label) verwendet, während bei 377 Patienten (80,0 %) eine On-Label-Verwendung stattfand. 8 Patienten der Off-Label-Gruppe hatten eine Kombination aus 2 Off-Label-Kriterien.

Folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Fälle in der jeweiligen Off-Label-Kategorie:

Tabelle 10: Anzahl der Patienten in der jeweiligen Off-Label-Kategorie

Off-Label-Kriterium	Anzahl	n gesamt	%
Lysetherapie >24 Std.	39 + (5) *	44	46,8 %
Oversize	29 + (2) *	31	33,0 %
AFS-Punktion	4 + (3) *	7	7,4 %
Repunktion innerhalb 90 Tage	4 + (3) *	7	7,4 %
Thrombozyten <100,00/μl	7 + (2) *	9	9,6 %
INR >2	3 + (1) *	4	4,3 %
Kombination aus 2 Kriterien	8		8,5 %
Gesamt	94		

*Zahlen in Klammern stellen die Anzahl der Patienten mit einer Kombination aus zwei Off-Label-Kriterien dar.

Bei dem Kriterium „Lysetherapie >24 Std.“ wurden die Patienten unterschiedlich lang lysiert. Mehr als die Hälfte der lysierten Patienten wurden im Durchschnitt 48 ± 5 Stunden lysiert. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Dauer der Lyse und entsprechende Anzahl an Prozeduren.

Tabelle 11: Anzahl der Prozeduren mit Lysetherapie und ihre Dauer in Stunden.

Anzahl der Prozedur	8	24	8	3	1	Durchschnitt
Dauer in Stunden	24–34 Std.	42–52 Std.	72–82 Std.	96–106 Std.	120 Std.	55,63 Std. (2,32 Tage)

3.4 Indikationen zur Punktion:

Die Indikationen zur endovaskulären Intervention waren vielfältig. Die pAVK und das diabetische Fußsyndrom (DFS) machten mit knapp 70 % die Hauptindikation zur arteriellen Punktion aus, gefolgt vom akuten Verschluss einer (Endo)-Prothese an den Gefäßen der unteren Extremität. Seltene Indikationen zur Intervention waren die Embolisation eines Hämangioms, Stentangioplastie einer *Arteria carotis interna* (ACI) bei Tumorkompression sowie die Stentangioplastie einer Gefäßstenose nach extrakorporaler Membran-Oxygenierung.

Die folgende Tabelle zeigt eine detaillierte Auflistung der Indikationen zur Intervention:

Tabelle 12: Indikationen zur endovaskulären Intervention

Indikation:	Anzahl	Prozent
pAVK und DFS	328	69,6 %
Akuter Verschluss: Bypass, Stent, Viabahn	34	7,2 %
Blutung → Embolisation	29	6,2 %
Tumor, Metastase → Embolisation	27	5,7 %
Aneurysma	16	3,4 %
Akute Embolie	7	1,5 %
Dissektion	5	1,1 %
Uterusmyom	4	0,8 %
Nierenarterienstenose	4	0,8 %
Ulcus Gefäßwand	3	0,6 %
Fistel	5	1,1 %
Steal-Phänomen bei Subclaviastenose	2	0,4 %
Endoleak	2	0,4 %
Nicht arteriosklerotisch bedingte Stenosen	4	0,8 %
Hämangiom	1	0,2 %
Gesamt	471	

3.5 Periprozedurale Medikation

In Tabelle 13 sind die periprozedural verabreichten, gerinnungshemmenden Medikamente aufgelistet. Heparin wurde hauptsächlich intraprozedural verabreicht. Lediglich bei Patienten unter Marcumartherapie und nach Lysetherapie wurde die Heparinisierung mittels Perfusor für 24 Stunden postprozedural fortgeführt. Dabei wurde die Dosierung auf die doppelte partielle Thromboplastinzeit (PTT-Norm: 20-38s) eingestellt. Die Gabe von Urokinase >24 Std. korreliert mit der Dauer der Therapie.

Tabelle 13: Antikoagulationstherapie

Präparat	Zeitpunkt bezogen auf die Prozedur	Dosis	n-einzeln (%)	n-gesamt
Heparin	Intra	2000 I/E	49 (10,4 %)	413/471 (87,7 %)
		3000 I/E	58 (12,3 %)	
		5000 I/E	306 (65,0 %)	
	Post	nach PTT* 24 Std.	111 (23,6 %)	111/471
ASS	Prä	100 mg	398 (84,5 %)	398/471
	Intra-Bolus	250–500 mg	81 (17,2 %)	81/471
	Post	100 mg	432 (91,7 %)	432/471
Urokinase	Intra <24Std.	100 000 IE	22 (4,7 %)	66/471 (14,0 %)
	Intra >24 Std.	Nach Protokoll**	44 (9,3 %)	
Iscover	Intra	300 mg	112 (23,8 %)	112/471
	Post	75 mg***	72 (15,3 %)	72/471
Marcumar	Prä	nach INR	63 (13,4 %)	63/471
	>24 Std. Post	nach INR	67 (14,2 %)	67/471

*PTT: partielle Thromboplastinzeit, **400 IE/h Heparin und 50000 IE/h Urokinase,

*** für 6–12 Wochen postprozedural

3.6 Verteilung der Schleusen auf das Gesamtkollektiv

Je nach Art der Intervention wurden Schleusen mit der Größe 4 F bis 12 F in unserem Kollektiv verwendet. Die Verteilung der Schleusen auf das Gesamtkollektiv ist im Folgenden grafisch dargestellt (Abbildung 13).

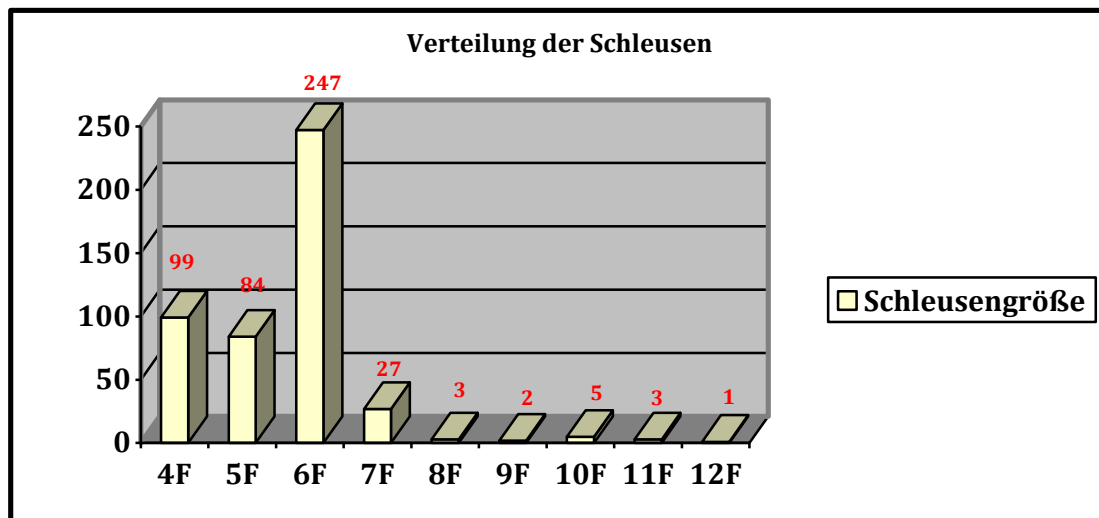


Abbildung 13: Verteilung der Schleusen

Bei 11 Punktionen (2,3 %) wurden Schleusen mit einer Größe ≥ 9 F verwendet. Alle Punktionen fanden in retrograder Richtung statt, 3 davon unter Notfallbedingungen. Hauptindikation für die Verwendung von Schleusen ≥ 9 F waren die Implantation größerer Stents in den Beckengefäßen sowie an der Aorta bei Aneurysmata und Dissektionen oder zum Abdichten einer Fistelblutung. Zum Verschluss der Punktionsstelle wurde in allen Fällen *off label* ein 8-F-Angio-Seal™ verwendet. Alle Interventionen und Applikationen von Angio-Seal™ waren erfolgreich. Es traten keine lokalen Komplikationen auf. Folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Schleuse in Bezug auf die Punktionsrichtung.

Tabelle 14: Größe der Schleuse in antegrader und retrograder Punktionsrichtung

Größe	Anzahl	Prozent	Antegrad		Retrograd	
			n	%	n	%
4 F	99	21 %	98	98,9 %	1	1,1 %
5 F	84	18 %	23	27,4 %	61	72,6 %
6 F	247	52 %	86	34,8 %	161	65,2 %
7 F	27	6 %	9	33,3 %	18	66,7 %
8 F	3	1 %	-	-	3	100 %
9 F	2	0,5 %	-	-	2	100 %

10 F	5	1 %	-	-	5	100 %
11 F	3	1 %	-	-	3	100 %
12 F	1	0,5 %	-	-	1	100 %
Gesamt	471		216		255	

3.7 Verteilung des Angio-Seals™ auf das Gesamtkollektiv

Überwiegend kommt das 6-F-Angio-Seal zum Einsatz und lässt sich mit der häufigeren Anwendung von Schleusen bis 6-F-Größe erklären. Im untersuchten Kollektiv wurde, wie in Tabelle 14 zu erkennen ist, bei 91 % der Interventionen eine Schleuse ≤ 6 F verwendet. Bei selten erforderlichem Einsatz größerer Schleusen wird entsprechend das 8-F-Angio-Seal™ seltener appliziert. Tabelle 15 zeigt wie oft das 6-F- und 8-F-Angio-Seal™ beim untersuchten Kollektiv in Bezug auf die Punktionsrichtung appliziert wurden. In Tabelle 16 sind die Komplikationen in Bezug auf die Angio-Seal™-Größe gelistet.

Tabelle 15: Größe und Häufigkeit des Angio-Seals™ in Bezug auf die Punktionsrichtung

Größe des Angio-Seals	Anzahl	Antegrad	Retrograd
6 F	450 (96 %)	215 (47,8 %)	235 (52,2 %)
8 F	21 (4 %)	1 (4,8 %)	20 (95,2 %)
Gesamt	471	216	255

Tabelle 16: Größe und Häufigkeit des Angio-Seals™ hinsichtlich der Komplikation

Größe des Angio-Seals	Anzahl	Komplikation	Keine Komplikation
6 F	450 (96 %)	23 (5,1 %)	427 (94,9 %)
8 F	21 (4 %)	0 (0,0 %)	21 (100 %)
Gesamt	471	23 (4,9 %)	448 (95,1 %)

3.8 Applikationserfolg

Bei 466 Patienten (98,9 % der Fälle) konnte das Angio-Seal™-Verschluss-System erfolgreich appliziert werden. In 2 Fällen musste wegen sofortiger Entstehung eines Hämatoms zusätzlich ein Druckverband angelegt werden.

Ein Versagen bzw. eine nicht mögliche Applikation des Angio-Seals™ wurde in 5 Fällen beobachtet. Alternativ wurde bei allen 5 Fällen ein Kompressionsverband angelegt.

Bei alle 5 Patienten war das VS innerhalb der Zulassungsbedingungen eingesetzt (*on label*). Es trat eine Major-Komplikation auf (Gefäßokklusion). Die anderen 4 Patienten konnten komplikationslos und suffizient mit Kompressionsverband behandelt werden. Alle Ereignisse traten bei Verwendung eines 6-F-Angio-Seal™ auf.

Gründe für das Scheitern der Angio-Seal™-Applikation waren:

- massive Vernarbung bei Rezidivpunktionen (1 x)
- fehlende Konnektion von Faden und Anker (1 x)
- massive Adipositas mit einem BMI= 40,7 kg/m² (1 x)
- nicht genannte Gründe (2 x)

Folgende Tabelle zeigt den Erfolg der Angio-Seal™-Applikation unter Berücksichtigung der Punktionsrichtung.

Tabelle 17: Erfolgsquote der Angio-Seal™-Applikation in Bezug auf die Punktionsrichtung

Erfolgreich appliziert	Anzahl	Antegrad	Retrograd
Ja	466 (98,9 %)	213 (98,6 %)	253 (99,2 %)
Nein*	5 (1,1 %)	3 (1,4 %)	2 (0,8 %)
Gesamt	471	216	255

*manuelle Kompression wurde stattdessen durchgeführt.

3.9 Ergebnisse der primären und sekundären Fragestellung

Im Gesamtkollektiv traten 23 (4,9 % von 471) lokale Komplikationen auf. Minor-Komplikationen traten bei 17 (3,6 %) und Major-Komplikationen bei 6 (1,3 %) Punktionen auf.

11 (2,3 %) Patienten hatten kleine Hämatome, 5 (1,1 %) Patienten eine Sickerblutung aus dem Stichkanal, 4 (0,8 %) Patienten eine Major-Blutung, 3 davon mussten operiert werden und einer bekam eine Bluttransfusion, 2 (0,5 %) Patienten entwickelten ein *Aneurysma spurium*, wovon eins konservativ behandelt wurde und 1 (0,2 %) Patient erlitt eine Gefäßokklusion (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Verteilung der Minor- und Major-Komplikationen

Art der Komplikation	Minor/Major	n	n/471	n/23
Kleines Hämatom	Minor	11	2,3 %	47,8 %
Sickerblutung	Minor	5	1,1 %	21,7 %
<i>Aneurysma spurium</i> (konservativ)	Minor	1	0,2 %	4,3 %
<i>Aneurysma spurium</i> (operativ)	Major	1	0,2 %	4,3 %
Blutung mit OP oder Bluttransfusion	Major	4	0,8 %	17,4 %
Gefäßokklusion	Major	1	0,2 %	4,3 %
		23		100 %

3.9.1 Komplikationen bei Off-Label vs. On-Label

In der Off-Label-Gruppe kam es bei 10 (10,6 % von 94) Applikationen zu einer lokalen Komplikation, während es in der On-Label-Gruppe bei 13 (3,4 % von 377) Applikationen zu einer lokalen Komplikation gekommen ist. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,012$) und bezieht sich auf die Gesamtkohorte von 471 Patienten (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Komplikationsrate Off-Label vs. On-Label

Label	n	Keine Komplikation	Komplikation	p-Wert* OR (95 %-KI)
On-Label	377	364 (96,6 %)	13 (3,4 %)	0,012
Off-Label	94	84 (89,4 %)	10 (10,6 %)	3,33 (1,40–7,93)

*p-Wert des exakten Fisher-Test

Folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit der Minor- und Major-Komplikationen in beiden Gruppen:

Tabelle 20: Minor- und Major-Komplikationen in der Off-Label- vs. On-Label-Gruppe

Label	n	Keine Komplikation	Minor-Komplikation	Major-Komplikation
On-Label	377	364 (96,6 %)	10 (2,7 %)	3 (0,8 %)
Off-Label	94	84 (89,4 %)	7 (7,4 %)	3 (3,2 %)

3.9.2 Komplikationen in antegrader vs. retrograder Punktionsrichtung

Nach antegrader Angio-Seal™-Applikation kam es bei 9 (4,2 % von 216) Patienten zu einer lokalen Komplikation und nach retrograder Applikation ereigneten sich 14 (5,5 % von 255) Komplikationen. Nach dem exakten Fisher-Test ergibt sich ein $p=0,529$. Es lässt sich also kein signifikanter Unterschied in der lokalen Komplikationsrate bei der Applikation des Angio-Seals™ nach ante- oder retrograder Punktion zeigen (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Komplikationsrate Angio-Seal™ nach ante- und retrograder Punktion

Richtung	n	Keine Komplikation	Komplikation	p-Wert* OR (95 %-KI)
Antegrad	216	207 (95,8 %)	9 (4,2 %)	0,529
Retrograd	255	241 (94,5 %)	14 (5,5 %)	1,34 (0,57–3,15)

*p-Wert des exakten Fischer Test

Folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Minor- und Major-Komplikationen nach Punktionsrichtung

Tabelle 22: Minor- und Major-Komplikationen nach Punktionsrichtung

Richtung	n	Keine Komplikation	Minor-Komplikation	Major-Komplikation
Antegrad	216	207 (95,8 %)	6 (2,8 %)	3 (1,4 %)
Retrograd	255	241 (94,5 %)	11 (4,3 %)	3 (1,2 %)

3.9.3 Alter als Risikofaktor für Komplikationen

Wie bereits oben erwähnt, zeigte die Altersverteilung in den Gruppen Off-Label und On-Label einen statistisch signifikanten Unterschied $p=0,002$. Ähnlich besteht auch in ante- und retrograder Punktionsrichtung hinsichtlich der Altersverteilung ein statistisch signifikanter Unterschied $p<0,001$ (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Altersverteilung in Abhängigkeit von der Punktionsrichtung

	n	Mw	Sd	Median	Min-Max	p-Wert*
Antegrad	216	74,1	10,3	76,0	46,0–95,0	
Retrograd	255	65,8	12,3	66,0	19,0–98,0	<0.001

*p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests

Bezogen auf die Komplikationsrate ergibt sich aber für den Einflussfaktor Alter statistisch kein signifikanter Unterschied. Dies spiegelt sich in einer *odds ratio* $OR=1$ (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Altersverteilung bei Patienten ohne und mit Komplikationen

	n	Mw	Sd	Median	Min-Max	p-Wert* OR (95 %-KI)
Pat. ohne Komplikation	448	69,6	12,1	71,0	19,0–98,0	0,959
Pat. mit Komplikation	23	70,0	12,4	65,0	48,0–94,0	1,00 (0,97–1,04)

*p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests

Tabelle 25 zeigt die Altersverteilung nach Unterteilung in Minor- und Major-Komplikationen. Es wird deutlich, dass Patienten mit Major-Komplikationen durchschnittlich 5–6 Jahre älter sind. Beim globalem Test zum Vergleich der Gruppen ohne, mit Minor- und mit Major-Komplikationen resultiert nach dem Kruskal-Wallis-Test ein $p=0,488$. Auch beim Vergleich der Gruppen untereinander nach dem Mann-Whitney-U-Test ergibt sich für Major-Komplikationen vs. ohne Komplikationen ein $p=0,313$ und Major-Komplikationen vs. Minor-Komplikationen ein $p=0,381$. Somit ergibt sich statistisch keine Assoziation des höheren Alters für erhöhte Komplikationsrate.

Tabelle 25: Altersverteilung und Komplikationen

	n	Mw	Sd	Median	Min-Max	p-Wert*
Pat. ohne Komplikation	448	69,6	12,1	71,0	19,0–98,0	
Pat. mit Minor-Komplikation	17	68,4	10,0	64,0	56,0–88,0	
Pat. mit Major-Komplikation	6	74,5	17,9	80,5	48,0–94,0	0,488
insgesamt	471	69,6	12,1	71,0	19,0–98,0	

*p-Wert des Kruskal-Wallis-Test

Bei einem Gesamtdurchschnittsalter von 69,6 Jahren wurden die Patienten weiterhin in 2 Altersgruppen, ≤ 70 und > 70 , aufgeteilt. Auch hier zeigten sich hinsichtlich der Häufigkeit von Komplikationen statistisch keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Häufigkeit von Komplikationen in Abhängigkeit vom Alter

	n	keine Komplikation	Komplikation	p-Wert* OR (95 %-KI)
Alter ≤ 70	226	214 (94,7 %)	12 (5,3 %)	0,831
> 70	245	234 (95,5 %)	11 (4,5 %)	0,84 (0,36–1,94)

Bei der Aufteilung in Minor- und Major-Komplikationen zeigt sich bei beiden Altersgruppen ein sehr ähnlicher Anteil an Major-Komplikationen (0,9 % bzw. 1,6 %), (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Häufigkeit von Minor-/Major-Komplikationen in Abhängigkeit vom Alter

	n	keine Komplikation	Minor-Komplikation	Major-Komplikation
Alter ≤ 70	163	214 (94,7 %)	10 (4,2 %)	2 (0,9 %)
> 70	368	234 (95,5 %)	7 (2,9 %)	4 (1,6 %)

3.9.4 Risikofaktoren für lokale Komplikationen

Für die Einflussfaktoren Geschlecht, Punktionsseite, BMI, Hypertonie, Diabetes, KHK, Fettstoffwechselstörung, Rezidivpunktion nach 90 Tagen, voroperierte Leiste, intraprozedurale Gabe von Aspirin 250–500 mg, Heparin 2000–5000 IE, Iscover 300 mg, Prostavasin 10 µg, Urokinase 100 000 IE und sonstige Medikamentengabe wie Dipidolor, Adalat, Dormicum oder Antibiose, Thrombopenie $\leq 100.000/\mu\text{l}$ und Oversize-Verschluss zeigte sich statistisch keine Assoziation mit der Komplikationsrate (siehe Tabelle 28).

Dahingegen zeigten die Einflussfaktoren Nikotin, Liegedauer der Schleuse ≥ 1 Tag, die Gabe von Urokinase über Perfusor länger als 24 Stunden zur Lysetherapie sowie ein INR ≥ 2 ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von lokalen Komplikationen (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Komplikationsrate Einflussfaktoren

		n	keine Kompl.	Komplikation	p-Wert* OR (95 %-KI)
Geschlecht	Frauen	139	133 (95,7 %)	6 (4,3 %)	0,818
	Männner	332	315 (94,9 %)	17 (5,1 %)	1,20 (0,46–3,10)
Seite	links	189	181 (95,8 %)	8 (4,2 %)	0,667
	rechts	282	267 (94,7 %)	15 (5,3 %)	1,27 (0,53–3,06)
BMI (kat.)	≥ 30	164	155 (94,5 %)	9 (5,5 %)	0,769
	< 30	189	177 (93,7 %)	12 (6,3 %)	1,32 (0,40–4,34)
Hypertonie	nein	78	75 (96,2 %)	3 (3,8 %)	0,781
	ja	393	373 (94,9 %)	20 (5,1 %)	1,34 (0,39–4,63)
DM	nein	277	261 (94,2 %)	16 (5,8 %)	0,386
	ja	194	187 (96,4 %)	7 (3,6 %)	0,61 (0,25–1,52)
KHK	nein	272	262 (96,3 %)	10 (3,7 %)	0,194
	ja	199	186 (93,5 %)	13 (6,5 %)	1,83 (0,78–4,28)
Nikotin	nein	303	293 (96,7 %)	10 (3,3 %)	0,043
	ja	168	155 (92,3 %)	13 (7,7 %)	2,46 (1,05–5,76)
HLP	nein	289	274 (94,8 %)	15 (5,2 %)	0,827
	ja	182	174 (95,6 %)	8 (4,4 %)	0,84 (0,35–2,02)

Rezidivpunktion	nein	328	311 (94,8 %)	17 (5,2 %)	0,817
	ja	143	137 (95,8 %)	6 (4,2 %)	0,80 (0,31–2,08)
Gefäß voroperiert	nein	424	404 (95,3 %)	20 (4,7 %)	0,492
	ja	47	44 (93,6 %)	3 (6,4 %)	1,38 (0,39–4,83)
Heparin	nein	58	57 (98,3 %)	1 (1,7 %)	0,338
	ja	413	391 (94,7 %)	22 (5,3 %)	3,21 (0,42–24,38)
Iscover	nein	359	344 (95,8 %)	15 (4,2 %)	0,213
	ja	112	104 (92,9 %)	8 (7,1 %)	1,76 (0,73–4,29)
Aspirin	nein	390	373 (95,6 %)	17 (4,4 %)	0,257
	ja	81	75 (92,6 %)	6 (7,4 %)	1,76 (0,67–4,61)
INR	< 2	467	446 (95,5 %)	21 (4,5 %)	0,013
	≥ 2	4	2 (50,0 %)	2 (50,0 %)	21,24 (2,74–164,84)
Thrombozyten x 10 ³ /µl	≤100	9	9 (100 %)	0 (0 %)	1,000
	>100	462	439 (95,0 %)	23 (5,0 %)	(–)
Urokinase (gesamt)	nein	405	390 (96,3 %)	15 (3,7 %)	0,008
	ja	66	58 (87,9 %)	8 (12,1 %)	3,59 (1,44–8,92)
Urokinase <24 Std.	nein	405	390 (96,3 %)	15 (3,7 %)	0,578
	ja	22	21 (95,5 %)	1 (4,5 %)	1,24 (0,16–9,85)
Urokinase >24 Std.	Nein	427	41 (96,3 %)	16 (3,7 %)	0,003
	Ja	44	37 (84,1 %)	7 (15,9 %)	4,86 (1,85–12,74)
Prostavasin	nein	458	437 (95,4 %)	21 (4,6 %)	0,128
	ja	13	11 (84,6 %)	2 (15,4 %)	3,78 (0,78–18,29)
sonstige Med.	nein	198	187 (94,4 %)	11 (5,6 %)	0,666
	ja	273	261 (95,6 %)	12 (4,4 %)	0,78 (0,34–1,81)
Liegedauer der Schleuse	< 1 Tag	427	411 (96,3 %)	16 (3,7 %)	p=0,008
	≥ 1 Tag	44	37 (84,1 %)	7 (15,9 %)	4,70 (1,52–14,57)
Oversize	nein	440	418 (95,0 %)	22 (5,0 %)	1,000
	ja	31	30 (96,8 %)	1 (3,2 %)	0,63 (0,08–4,87)

*p-Wert des exakten Fisher-Tests

3.10 Beschreibung der Komplikationen:

3.10.1 Blutung

Bei 4 Patienten trat nach Applikation des Angio-Seals™ eine Blutung auf. 3 Patienten waren weiblich und 1 Patient war männlich.

In 3 Fällen wurde eine 6-F-Schleuse und in einem Fall eine 5-F-Schleuse verwendet. Bei allen Patienten wurde zum Verschluss der Punktionsstelle das Angio-Seal™ 6 F appliziert. 3 Interventionen waren elektiv und eine dringlich. 3 Patienten, die elektiv interveniert wurden, hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit Grad IV (pAVK) und der Patient mit der dringlichen Indikation zur Intervention hatte eine Thrombose der *Arteria mesenterica superior* (AMS).

Bei allen Patienten wurde die AFC rechtsseitig punktiert. Die 3 pAVK-Patienten hatten eine Punktion in antegrader Richtung. Der Patient mit der AMS-Thrombose hatte eine Punktion in retrograder Richtung. Ein Patient hat eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) bekommen. Ein Patient hat eine PTA und Stentimplantation bekommen. Ein Patient hat eine Lysetherapie bekommen und der letzte Patient hat eine Lysetherapie mit Viabahn-Implantation bekommen.

Alle Patienten waren Raucher und hatten zusätzlich mindestens 2 weitere Risikofaktoren. Alle Patienten erhielten Heparin 5000 IE während der Prozedur. Die 2 Patienten mit der Lysetherapie erhielten Urokinase via Perfusor über 48 Stunden.

Keiner der Patienten hatte eine Verschluss-System-Applikation in der Vorgeschichte und nur ein Patient war bereits vor >90 Tage rechtsseitig punktiert.

Die Blutung wurde in 3 Fällen operativ mittels Gefäßnaht und in einem Fall konservativ mittels Transfusion von 3 Erythrozytenkonzentraten behandelt.

3.10.2 Gefäßokklusion

Ein männlicher Patient mit einem BMI von 27 erlitt nach der Angio-Seal™-Applikation einen Gefäßverschluss und musste operiert werden. Intraoperativ zeigte sich ein fixiertes Angio-Seal™-System an der Gefäßhinterwand im Bereich einer Intimadisektion. Die Arterie war 50–60 % stenosiert. Das System wurde entfernt, die Arterie thrombektomiert und mittels Dacron-Patch rekonstruiert.

Der Patient hatte eine pAVK Stadium IIb und wurde elektiv über eine retrograde Punktion der AFC rechts in Crossover-Technik linksseitig im Becken und Oberschenkelbereich mit einem Stent versorgt.

Für den Zugang wurde eine 6-F-Schleuse verwendet. Bei der Applikation des 6-F-Angio-Seal™ kam es durch eine fehlerhafte Konnektion des Ankers an den Faden zu einem Abrutschen des Ankers ins Gefäßlumen und verursachte lokal einen Verschluss des Gefäßlumens.

Neben Nikotinabusus hatte der Patient eine KHK und eine Hypertonie. Während der Prozedur erhielt der Patient 5000 IE Heparin und 300 mg Iscover. Der Patient hatte bisher weder eine Punktion der Leiste gehabt noch war er voroperiert. Der Krankenhausaufenthalt dauerte 5 Tage. Bei Entlassung war die Wunde reizlos und das Bein gut perfundiert.

3.10.3 *Aneurysma spurium*

Bei 2 Patienten kam es zur Ausbildung eines *Aneurysma spurium*.

Der erste Patient war männlich und wurde elektiv wegen pAVK IIb aufgenommen. Er hatte einen BMI von 24,6. Nach retrograder Punktion der AFC rechts wurde in Crossover-Technik die linke AFS gestentet. Für den Zugang wurde eine 6-F-Schleuse verwendet und zum Verschluss ein 6-F-Angio-Seal™ appliziert. Die Applikation des VS erfolgte problemlos. Der Patient hatte keine Risikofaktoren und erhielt 2500 IE Heparin und 300 mg Iscover während der Prozedur. Der Patient hatte bisher weder eine Punktion der Leiste gehabt noch war er voroperiert. Bei der klinischen Kontrolle und Auskultation der Leiste am Folgetag wurde ein Strömungsgeräusch gehört. Die farbkodierte Ultraschalluntersuchung ergab ein kleines 2 cm messendes *Aneurysma spurium*, welches mit Fibrin geklebt werden sollte. Der Patient lehnte die Fibrinklebung ab und somit wurde ein Druckverband angelegt. Am zweiten Tag nach Intervention zeigte die Kontrolle eine Spontanthrombosierung des Aneurysmas und der Patient wurde entlassen.

Der zweite Patient war weiblich und wurde elektiv wegen pAVK IIb aufgenommen. Sie hatte einen BMI von 24,4. Nach retrograder Punktion wurde beidseitig die *Arteria iliaca communis* gestentet. Die Patientin erhielt 5000 IE Heparin während der Prozedur. An Risikofaktoren hatte die Patientin lediglich eine Hypertonie (RR) und war bisher weder voroperiert noch im Bereich der Leiste punktiert. Für den Zugang wurde eine 6-F-Schleuse verwendet und der Verschluss erfolgte mit einem 6-F-Angio-Seal™. Allerdings kam es sofort nach Freisetzung des Angio-Seals™ zu einer Hämatombildung, daher wurde sofort ein Kompressionsverband angelegt. Die CT-

Untersuchung zeigte ein *Aneurysma spurium* mit Indikation zur OP. Intraoperativ lagen die Angio-Seal™-Komponenten im *M. sartorius*. Diese wurden entfernt und die Punktionsstelle vernäht.

3.10.4 Sickerblutung

Bei 5 Patienten kam es zu einer Sickerblutung aus dem Stichkanal. Alle Patienten wurden elektiv wegen pAVK aufgenommen. 4 Patienten waren männlich und 1 Patient war weiblich. Bei 4 Patienten wurde eine PTA mit Stentimplantation durchgeführt und ein Patient erhielt eine Viabahn (beschichtete Prothese). Bei allen Patienten wurde die AFC punktiert und die Intervention über eine 6-F-Schleuse durchgeführt. Alle Patienten hatten mindestens 3 Risikofaktoren, davon eine Hypertonie und Nikotinabusus. Alle Patienten erhielten während der Prozedur 5000 IE Heparin. Nur 3 Patienten erhielten zusätzlich 300 mg Iscover und 2 erhielten 250 mg Aspirin. Keiner der Patienten erhielt Urokinase. Ein Patient war bereits voroperiert im Bereich der Leiste und einer hatte eine ipsilaterale Punktion in der Vorgeschichte. Zum Verschluss der Punktionsstelle erhielten alle Patienten das 6-F-Angio-Seal™. Die Applikation erfolgte problemlos. Nach Applikation sistierte eine Blutung aus dem Stichkanal. Sonografisch konnte bei allen Fällen ein *Aneurysma spurium* ausgeschlossen werden. 2 Blutungen konnten mittels Kompressionsverband und die anderen 3 mit einer Umstechungsnaht beherrscht werden. Im stationären Verlauf traten keine weiteren Komplikationen auf.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Ergebnis von 471 Punktionen und erfolgreich appliziertem Angio-Seal™ 6 F und 8 F wurde untersucht. Das VS konnte in 98,9 % der Fälle erfolgreich appliziert werden. Insgesamt traten 23 (4,9 %) lokale Komplikationen auf. 6 (1,3 %) Major- und 17 (3,6 %) Minor-Komplikationen.

In On-Label-Verwendung traten 13 (3,4 %) Komplikationen auf, davon 3 (0,8 %) Major-Komplikationen. In der Off-Label-Verwendung traten 10 (10,6 %) Komplikationen auf, davon waren 3 (3,2 %) Major-Komplikationen. Statistisch ergab sich für die Verwendung des Angio-Seals™ in Off-Label-Situation (nach oben genannter Definition) eine signifikant erhöhte lokale Komplikationsrate im Vergleich zur Verwendung in On-Label-Situation $p=0,012$.

In der antegraden Punktion traten 9 (4,2 %) Komplikationen auf, davon 3 (1,4 %) Major-Komplikationen. Demgegenüber traten in der retrograden Punktion 14 (5,5 %) Komplikationen auf, davon ebenfalls 3 (1,2 %) Major-Komplikationen. Dieser Unterschied bleibt statistisch nicht signifikant $p=0,529$.

Bei der Auswertung der Risikofaktoren wurde eine erhöhte Assoziation zur Entwicklung von lokalen Komplikationen bei Rauchern, bei längerer Liegedauer der Schleuse >24 Stunden, bei Gabe von Urokinase >24 Stunden im Rahmen einer Lysetherapie und unter Marcumartherapie bei einem INR ≥ 2 festgestellt.

5. Diskussion

Die manuelle Kompression gilt als der „Gold-Standard“ zum Verschluss der Punktionsstelle am Gefäß bei diagnostischen oder interventionellen Prozeduren. Seit ihrer Einführung 1991 versprechen Verschluss-Systeme eine zumindest gleichwertige und inzwischen – durch den technischen Fortschritt und die langjährige Erfahrung der Operateure – eine bessere Alternative zum Verschluss der Gefäßpunktionsstelle [36]. Die aktuell am häufigsten verwendeten aktiven Systeme sind: Angio-Seal™ (50,6 %), Perclose® ProGlide (20–40 %) und StarClose® (19,4 %) [29, 138]. Für diese Systeme konnten im Rahmen von prospektiv randomisierten Studien eine signifikante Reduktion der Hämostasezeit und eine schnellere Mobilisierung des Patienten gegenüber der manuellen Kompression nachgewiesen werden [14, 82, 118, 125]. Der Einfluss auf die lokale Komplikationsrate variiert aber in den Studien, so dass die Sicherheit in der Verwendung von Verschluss-Systemen noch kontrovers diskutiert wird [16, 21, 34, 60, 61, 74, 79, 130, 131, 136].

5.1 Datenlage in der Literatur

Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2004, bei der 30 randomisierte Studien berücksichtigt und 4000 Patienten eingeschlossen wurden, zeigte, dass Verschluss-Systeme nur eine begrenzte Überlegenheit in ihrer Sicherheit und Wirksamkeit gegenüber der manuellen Kompression aufweisen. Bei hohem Maß an Heterogenität der Studien ergaben zwei Studien mit „Intention-to-Treat-Analyse“ bei Einsatz von Verschluss-Systemen sogar ein erhöhtes Risiko für Hämatome (RR 1,89; 95 % CI, 1,13–3,15) und Pseudoaneurysmen (RR, 5,40; 95 % CI, 1,21–24,5) [79]. Das relative Risiko für postinterventionelle chirurgische Behandlung aufgrund einer VS-bedingten Komplikation war um das 1,6-fache erhöht (OR 1,61; 95 % CI: 0,83–3,14). Jeder 43. Patient benötigte somit eine chirurgische Sanierung. Die Hämostasezeit war allerdings bei Patienten, die ein VS erhalten haben, in allen Studien im Durchschnitt um 17 Minuten (Range 14–19 min) kürzer. Ebenso war die Zeit der Bettruhe in der VS-Gruppe um 10,8 Stunden kürzer (95 % CI: 8,5–13,1 Stunden) und der Krankenhausaufenthalt um 0,6 Tage kürzer (95 % CI: 0,1–1,1) [79].

Auf der anderen Seite beschreiben Nikolsky et al. [100] nach einer Metaanalyse mit 30 eingeschlossenen Studien und über 37 000 Patienten ein ähnliches Risikoprofil für verschiedene VS verglichen mit der manuellen Kompression nach diagnostischen und interventionellen Prozeduren (OR 1,08; 95 % CI: 0,11–10,0 und OR 0,86; 95 % CI:

0,65–1,12). Nur für das VS VasoSeal fanden sie ein erhöhtes Komplikationsrisiko. Applegate et al. [8] konnten nach Datenanalyse von 21 841 Interventionen ebenfalls keine verbesserte Sicherheit in der Verwendung von VS gegenüber der manuellen Kompression erkennen (OR 0,86; 95 % CI: 0,67–1,11).

Dagegen belegen gegenwärtige Literaturstudien, bei denen aktuellere Daten erhoben wurden, die Überlegenheit der VS gegenüber der manuellen Kompression. Tavaris et al. [137] konnten bei einer Registerstudie mit mehr als 1,8 Millionen eingeschlossenen Koronarinterventionen zwischen 2005 und 2009 eine signifikant niedrigere Blutungs- und vaskuläre Komplikationsrate bei 4 VS und Hämostasepads im Vergleich zur manuellen Kompression feststellen: Angio-Seal™ (OR 0,68; 95 % CI: 0,65–0,70); Perclose (OR, 0,54; CI: 0,51–0,57); StarClose (OR, 0,77; CI: 0,72–0,82); Boomerang Closure Wire (OR, 0,63; CI: 0,53–0,75) und Hämostasepads (Clo-Sur PAD, ChitoSeal, Syvek Patch, D-stat, und Neptune Patch) (OR, 0,70; CI: 0,67–0,74). Sie vermuten, dass die technische Weiterentwicklung und einfache Handhabung der VS, die inzwischen fortgeschrittene Expertise der Anwender und die Fallselektion zu dieser verbesserten Sicherheit der VS geführt haben.

Eine weitere Metaanalyse von Jiang et al. [74] aus dem Jahr 2015 unterstützt die Ergebnisse von Tavaris. Ihrerseits fanden sie in den Subgruppen-Analysen für FemoSeal sowie in der Analyse randomisierter Studien, die erst nach dem Jahre 2005 veröffentlicht wurden, eine deutliche Reduktion der lokalen Komplikationsrate durch VS im Vergleich zur manuellen Kompression. Auch hier begründen die Autoren die verbesserte Sicherheit durch den Einsatz neuerer Systeme durch erfahrene Operateure. Diese Begründung wird durch eine longitudinale Registerstudie, die Angio-Seal™ der ersten mit Angio-Seal™ der dritten Generation verglichen und eine 37 % niedrigere Komplikationsrate beim VS der dritten Generation festgestellt hat, unterstützt [36]. Schließlich zeigten Cox et al. [34] bei einer systematischen Übersichtsarbeit von 34 randomisierten Studien, die zwischen 1992 und 2015 veröffentlicht wurden, einen Vorteil zugunsten der VS bezüglich der früheren Entlassung und Kostenersparnis. Die Gesamtkomplikationsrate für VS verglichen mit der manuellen Kompression (12,2 % vs. 13,1 %) war zwar vergleichbar, allerdings variierte diese zwischen den einzelnen Verschluss-Systemen. Die Zeit bis zur Hämostase war aber bei allen Systemen im Median deutlich verkürzt (5,95 min vs. 22,9 min), ebenso war die Zeit bis zur Mobilisation (3,5 vs. 8 Stunden) signifikant kürzer. Durch eine schnellere Entlassung

(vor 10 Jahren noch bei 2,2 vs. 3,1 und inzwischen 0,5 vs. 0,8 Tage) konnten die Gesamtkosten um 13 % reduziert werden [34].

In einer Network-Metaanalyse aus dem Jahr 2015 wurden 40 randomisierte Studien mit 16 868 Patienten eingeschlossen. Acht verschiedene VS wurden miteinander und/oder mit der manuellen Kompression verglichen. Ausgewertet wurden alle Leistenhämatome sowie Minor- und Major-Komplikationen. Dabei wurden die Leistenhämatome klinisch und per Ultraschall unabhängig von der Größe als solche dokumentiert. Major-Komplikationen wurden als Mortalität und als jede lokale Komplikation, die eine chirurgische Therapie oder Bluttransfusion erforderte, definiert. Minor-Komplikationen wurden als Blutung, retroperitoneale Hämatome, AV-Fistel, Pseudoaneurysmen, Dissektion, periphere Embolisation und lokale Infektion definiert. Unter allen VS führte das Angio-Seal™ als einziges VS zur Reduktion sowohl der Leistenhämatome als auch der Minor- und Major-Komplikationen im Vergleich zur manuellen Kompression (relatives Risiko: 0,67; CI: 0,46–0,98) und schien den anderen 7 mituntersuchten VS überlegen zu sein [74].

In der Literatur wird die Gesamtrate der lokalen Komplikationen für Angio-Seal™ mit bis zu 3,8 % angegeben. Minor-Komplikationen werden, je nach Definition, mit einer Rate von bis zu 6,7 % angegeben. Dagegen werden die Major-Komplikationen, je nach Definition, mit einer Rate von bis zu 1,8 % angegeben. Diese Komplikationsrate liegt unterhalb der von der Gesellschaft für interventionelle Radiologie geforderten Grenze. In mehreren Studien wird die Hämostasezeit des Angio-Seals™ mit <5 Minuten angegeben. Diese Zeit ist signifikant niedriger gegenüber der manuellen Kompression (bis zu 52 min) [1, 30, 32, 36, 38, 41, 43, 44, 82, 87, 94, 100, 124, 128, 130-132, 157].

Allerdings bleibt die Vergleichbarkeit der Studien aufgrund unterschiedlicher Protokolle und Definitionen der Komplikationen erschwert. Kussmaul et al. analysierten im Rahmen einer randomisierten Multizenter-Studie das 8-F-Angio-Seal vs. manuelle Kompression und es fand keine Unterteilung in Minor- und Major-Komplikationen statt. Als Komplikation wurden Blutung, Hämatome, Pulsverlust und Pseudoaneurysmen genannt, mit einer Gesamtrate von 12 % vs. 18 % (p=0,08) [82]. Modi et al. [94] untersuchten retrospektiv die Komplikationsrate des 6-F-Angio-Seal™ nach diagnostischen und interventionellen Maßnahmen unter Berücksichtigung der

Punktionsrichtung und der Gerinnungshemmung während der Prozedur. Minor- und Major-Komplikationen wurden mit einer Rate von 3,73 % (Minor) und 0,75 % (Major) detailliert definiert. Abando et al. [1] haben im Rahmen einer Beobachtungsstudie die Komplikationsrate nach Anwendung des Angio-Seals™ 6 F und 8 F bei pAVK-Patienten untersucht. Die Verwendung des Angio-Seals™ erfolgte nach Vorgaben des Herstellers. Die aufgetretenen Komplikationen wurden ohne Zuordnung zu Minor- oder Major-Komplikationen aufgezählt. Bei 220 Applikationen traten zwei Komplikationen auf: ein Pseudoaneurysma und ein Gefäßverschluss [1].

Auch wenn die Studien unterschiedlich aufgebaut und die Definitionen nicht einheitlich waren, wurde in allen Studien das Angio-Seal™ nach Standardbedingungen, also nach Vorgaben der Produktinformation, eingesetzt. Kriterien wie Gefäßdurchmesser <5 mm oder 40 % Gefäßstenose, Punktion in Höhe der Bifurkation [1], Alter <18 Jahre [44], Alter >80 Jahre, Lysetherapie innerhalb 24 Stunden, Adipositas, signifikante pAVK [82, 94], Belassen der Schleuse vor Ort länger als 24 Stunden und Schleusen größer 8 F [32] sowie Intervention unter Notfallbedingungen [157] wurden entsprechend in vielen Studien als Ausschlusskriterium für die Verwendung eines VS oder Angio-Seals™ gesetzt.

Demnach liegen in der Literatur wenige Daten über die Verwendung des Angio-Seals™ in einer solchen wenig idealen Situation (Off-Label) entgegen den Vorgaben des Herstellers vor (siehe unter Indikation Seite 37).

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Off-Label vs. On-Label

➤ Lysetherapie >24 Std. und INR

In der vorliegenden Arbeit wurden 471 Patienten nach Applikation eines 6-F- oder 8-F-Angio-Seals™ untersucht. Davon erfüllten 94 (20,0 %) Patienten die Off-Label-Kriterien nach oben genannter Definition. Insgesamt traten 10 (10,6 %) lokale Komplikationen auf, 3 davon (3,2 %) waren Major-Komplikationen. Dieses Ergebnis ist signifikant höher als in der On-Label-Gruppe (10,6 % vs. 3,4 %; $p=0,012$). Die Off-Label-Gruppe bestand zu 46,8 % aus Patienten mit einer „Langzeit-Lyse“ (Lyse mit Urokinase >24 Std.). Des Weiteren fällt auf, dass der Großteil der Komplikationen (7 von 10) eben bei diesen Patienten aufgetreten ist. Bedingt durch die Langzeit-Lyse

blieb auch die Schleuse für die gesamte Therapiedauer im Gefäß. Statistisch ergab sich für diese Patientengruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von lokalen Komplikationen im Vergleich zu Patienten ohne verlängerte Urokinasegabe und eine Schleusenliegedauer <24 Stunden. (15,9 % vs. 3,7 %, $p=0,003$; OR 4,86 (1,85–12,74)).

Im Gegensatz hierzu zeigte, ähnlich wie bei Kim et al. [78], die rein intraprozedurale Gabe von Urokinase bei 22 Patienten statistisch kein signifikant erhöhtes Risiko für lokale Komplikationen (4,5 % vs. 3,7 %, $p=0,578$). Somit stellt die Urokinase mit einer Therapiedauer länger als 24 Stunden einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von lokalen Komplikationen dar. Die Sicherheit in der Verwendung des VS Angio-Seal™ unter Langzeit-Lysetherapie scheint zweifelhaft zu sein.

Nur wenige Autoren haben sich mit der Sicherheit und Wirksamkeit des Angio-Seals™ bei Patienten unter Lysetherapie und längeren Prozeduren beschäftigt. Muller et al. [96] haben die lokale Komplikationsrate an der Punktionsstelle nach komplexen kardiovaskulären Intervention analysiert und konnten feststellen, dass 43 % der Komplikationen bei Prozeduren >2 Stunden Dauer und 14 % nach Belassen der Schleuse in situ für >24 Stunden zur Fibrinolyse über Nacht auftraten. Prädiktive Variablen für erhöhte lokale Komplikationen waren dabei das Alter >65 Jahre, periprozedurale therapeutische Heparinisierung, Fibrinolyse über Nacht, Schleusen ≥ 8 F und relevante pAVK. Die Punktionsstelle wurde allerdings durch protrahierte manuelle Kompression oder chirurgisch verschlossen, so dass der Einfluss von VS hier unberücksichtigt bleibt. Kim et al. [78] haben dagegen prospektiv randomisiert die Wirksamkeit und Komplikationsrate von Angio-Seal™ vs. Closer S bei Patienten unter Therapie mit Heparin, Abciximab (Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorenhemmer) oder Lyse (Urokinase oder t-PA) untersucht. Von den 1676 Fällen wurden 108 Fälle (Med.-Gruppe) mit Antikoagulanzen oder Thrombolytika – aber nur während der Prozedur – behandelt (94 nur mit Heparin, 10 nur Thrombolytika, 4 kombiniert). Die Früh-Komplikationsrate innerhalb 24 Stunden zwischen Med-Gruppe vs. Nicht-Med.-Gruppe war statistisch nicht signifikant $p=0,10$ [3,7 % (4/108) vs. 1,5 % (24/1568)]. Nur eine Minor-Komplikation ging zu Lasten des Angio-Seals™, so dass die Autoren den Einsatz des VS trotz Antikoagulanzen oder thrombolytischer Therapie empfehlen.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Antikoagulanzen und thrombozytenhemmende Therapie bei manueller Kompression der Punktionsstelle zu

einer erhöhten Inzidenz lokaler Gefäßkomplikationen führt [81, 96, 112, 147]. Andere bestätigen eine erhöhte Komplikationsrate unter Verwendung von Thrombolytika [98, 102, 106]. Unter Einsatz von VS im Vergleich zur manuellen Kompression konnte die Rate der Gefäßkomplikationen trotz Gerinnungshemmung reduziert werden [6, 112, 155]. Zu beachten ist aber, dass die gerinnungshemmende Medikation in allen Studien intra- oder periprozedural erfolgte. Eine prolongierte Therapie über Tage wurde im Vergleich zu dieser Studie nicht berücksichtigt.

Im untersuchten Kollektiv wurde die Lyse nach Protokoll mit 400 IE/h Heparin und 50 000 IE/h Urokinase durchgeführt. Durchschnittlich wurde eine Lysetherapie 2,32 Tage lang durchgeführt (siehe Tabelle 11). Die Liegedauer der Schleuse korreliert mit der Therapiedauer der Lysetherapie >24 Stunden. Es zeigte sich auch für beide Variablen eine signifikant erhöhte Komplikationsrate. Durch die längere Liegedauer der Schleuse könnte man eine vermehrte Irritation der Gefäßwand annehmen, wodurch die Läsion größer wird und die Gefäßwand an Stabilität verliert. In einer solchen Situation ist es vorstellbar, dass der Anker an der Gefäßinnenwand keinen ausreichenden Gegendruck für den Kollagenschwamm an der Gefäßaußenwand mehr bietet, und es leichter zu einem Abheben oder Abrutschen des Kollagens kommt. In der Literatur ist diese Situation nicht ausreichend untersucht. Eine weitere Abklärung dieser Vermutung, z. B. im Tierversuch anhand einer mikroskopischen Analyse der Gefäßwand, könnte schleusenbedingte, strukturelle Veränderungen der Gefäßwand detektieren und bei der Entwicklung geeigneter Systeme helfen.

Auf der anderen Seite handelte es sich bei den Lysepatienten in 97,7 % der Fälle (43 von 44) um pAVK-Patienten, von denen 79,5 % eine fortgeschrittene pAVK Stadium III und IV nach Fontaine hatten. Naturgemäß haben diese Patienten atherosklerotische Veränderungen ihrer Gefäßwand, so dass die hohe Komplikationsrate auch einer bereits verkalkten Gefäßwand geschuldet sein kann. Leider waren Informationen über die Gefäßqualität oder den Verkalkungsgrad der Gefäße an der Punktionsstelle aus der digitalen Akte nicht erhebbbar, so dass diese Annahme durch die vorliegende Arbeit nicht endgültig geklärt werden kann.

Hinsichtlich der intra- und periprozedural verabreichten, gerinnungshemmenden Medikamente wie Heparin, Aspirin und Clopidogrel ergab sich statistisch kein signifikant erhöhtes Risiko für lokale Komplikationen. Jedoch zeigten Patienten unter Marcumartherapie mit einem INR ≥ 2 eine Assoziation zu höherer Komplikationsrate

(50,0 % vs. 4,5 %, $p=0,013$). In der vorliegenden Arbeit waren es aber nur 4 Patienten (6,3 % von 63), die präprozedural noch einen INR über 2 hatten. Die INR-Bestimmung präprozedural wurde in dieser Studie innerhalb 24 Stunden vor Prozedurbeginn durchgeführt. Der genaue INR unmittelbar vor Prozedurbeginn oder vor Applikation des Angio-Seals™ ist nicht bekannt, daher ist die Aussagekraft dieser Werte, auch unter Berücksichtigung der niedrigen Zahl von 4 Fällen, nicht unbedingt repräsentativ und nur mit Vorsicht zu interpretieren. In einer Beobachtungsstudie fanden Jessup et al. [73] bei 23 Patienten unter laufender Marcumartherapie und einem INR von $2,4 \pm 0,5$ (Range 1,8–3,5), dass Koronarinterventionen ohne hohes Risiko durchgeführt werden können. In ihrer Studie konnte eine erfolgreiche Hämostase bei 21 Prozeduren mit dem Angio-Seal™ und bei 4 Prozeduren mit dem Perclose-VS ohne Auftreten von Komplikationen erreicht werden. Allerdings handelt es sich hierbei um eine nicht randomisierte Beobachtungsstudie mit niedriger Fallzahl, so dass auch hier die Aussagekraft sehr eingeschränkt ist.

➤ **Oversize**

Bezogen auf die 31 Oversize-Punktionen wurde im untersuchten Kollektiv bei 20 Fällen das 6-F-Angio-Seal™ in einer 7-F-Arteriotomie und in 11 Fällen das 8-F-Angio-Seal™ in 9-F-Arteriotomien und größer (davon 2 x 9 F, 5 x 10 F, 3 x 11 F und 1 x 12 F) platziert. Nur eine Minor-Komplikation (3,2 %) im Sinne eines vernachlässigbaren lokalen Hämatoms nach Applikation des 6-F-VS in einer 7-F-Arteriotomie ist aufgetreten. Diese wurde lediglich mit lokaler Kühlung therapiert. Im Vergleich zur Applikation nach Vorgaben des Herstellers (6 F für ≤ 6 F und 8 F für ≤ 8 F) zeigte sich statistisch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Komplikationsrate (5,0 % vs. 3,2 %, $p=1,0$; OR 0,63 (0,08–4,87)). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem der Literatur, wobei zu bemerken ist, dass in den bisherigen Studien nur das 8-F-Angio-Seal™ in Oversize-Arteriotomien untersucht wurde [28, 47, 120, 156]. So fanden Sarin et al. [120] in einer retrospektiven Analyse bei 42 Patienten, bei denen das 8-F-Angio-Seal™ zum Verschluss von 9-F- bis 12-F-Arteriotomien bei pAVK-Patienten verwendet wurde, eine Komplikationsrate von 4,8 % (2 von 42). Bei den Komplikationen handelte es sich einerseits um eine Major-Komplikation (ein Hämatom nach 11-F-Schleuse musste chirurgisch saniert werden) und andererseits um eine Minor-Komplikation (ein Aneurysma nach 12-F-Schleuse konnte sonografisch gesteuert fibringeklebt werden).

Weitere Autoren, die die Sicherheit des 8-F-Angio-Seals™ beim Verschluss einer Oversize-Arteriotomie untersucht haben, konnten ebenso vertretbare Ergebnisse zeigen. Bui et al. [28] konnten bei 21 Oversize-Arteriotomien zur Aorten-Ballon-Valvuloplastie erfolgreich mithilfe des Angio-Seals™ 8 F in der „Double-wire“-Technik einen Verschluss der Punktionsstelle erreichen. Diese Technik erlaubt das Platzieren eines zweiten Angio-Seals™, wenn Hämostase nach Einbringen des ersten VS nicht erreicht wird. Mit dieser Technik konnten 18 von 21 (17 waren 10 F) mit einem einzelnen Angio-Seal™ effektiv verschlossen werden, die anderen 3 (14 %) benötigten ein weiteres System. Fallahi und Kim [47] beschreiben ebenso einen komplikationslosen Verschluss von 10-F-Arteriotomien mittels 8-F-Angio-Seal™ bei 52 von 53 Prozeduren. Bei einer der Komplikationen (1,9 %) handelte es sich um ein rupturiertes Pseudoaneurysma, welches chirurgisch saniert werden musste. Wong et al. [156] erbrachten in ihrer Untersuchung bei der Applikation des 8-F-Angio-Seal™ in 9-F-Arteriotomien ähnlich gute Ergebnisse (keine Komplikation bei 32 Anwendungen).

➤ **Punktionshöhe**

Bei insgesamt 7 Patienten (7,4 % von 94) wurde die Schleuse unterhalb der Femoralbifurkation in die AFS platziert. Davon wurden 3 in retrograder und 4 in antegrader Richtung eingeführt. Das Angio-Seal™ konnte in allen Fällen erfolgreich appliziert werden und es traten keine Komplikationen auf. Analog zu dieser Feststellung beschreiben Bose et al. [25] in einer Serie mit 62 Fällen, bei denen die Arterienpunktion außerhalb der AFC erfolgte (siehe Tabelle 29), eine hohe Sicherheit in der Verwendung des VS Angio-Seal™ ohne Auftreten von Komplikationen. Allerdings war die lokale Gefäßsituation nahezu ideal für das Platzieren eines VS, denn die Einschlusskriterien für die Off-Label-Verwendung des Angio-Seals™ waren: Gefäßdurchmesser auf Punktionshöhe >5 mm, wenig Seitenäste, keine signifikante lokale Gefäßverkalkung. Außerdem handelte es sich bei allen Patienten um „Low-risk“-Patienten ohne jegliche Antikoagulation und mit rein diagnostischen Prozeduren. In der vorliegenden Arbeit haben dagegen 3 Patienten zusätzliche Off-Label-Kriterien umfasst. Zu der Punktion im Bereich der AFS wurde bei 2 Patienten eine Lysetherapie >24 Std. durchgeführt und der dritte Patient hatte ein Thrombopenie von $85 \times 1000/\mu\text{l}$, so dass hier trotz der erhöhten Risikokonstellation eine sichere Hämostase mittels Angio-Seal™ erreicht werden konnte. Die Gefäßbeschaffenheit war allerdings nicht bekannt. Eine Verwendung des

Angio-Seals™ im Bereich der AFS scheint sicher zu sein, aber nur bei selektierten Patienten.

Folgende Tabelle gibt eine vergleichende Übersicht über die Off-Label-Kriterien der einzelnen Studien. Zu jeder Studie besteht zumindest in einem Kriterium eine Übereinstimmung bis auf die Lysetherapie >24 Stunden und Thrombopenie <100.000/ μ l, die in sonst keiner anderen Studie gezielt untersucht wurde.

Tabelle 29: Vergleichsübersicht der Off-Label-Definition in den einzelnen Studien

Off-Label-Kriterien	Eigene Daten	Bose et al.	Sarin et al.	Bui et al.	Fallahi et al.	Jessup et al.
Oversize	x	-	x	x	x	-
Lysetherapie >24 Stunden	x	-	-	-	-	-
Punktion oberhalb der AFC	-	x	-	-	-	-
Punktion unterhalb der Bifurkation	x	x	-	-	-	-
Repunktion <90 Tage	x	-	-	-	-	-
INR >2	x	-	-	-	-	x
Thrombopenie <100.000/μl	x	-	-	-	-	-

5.2.2 Punktionsrichtung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten zu 54 % retrograd und 46 % antegrad punktiert. Komplikationen traten zwar häufiger nach retrograder Punktion auf (5,5 % vs. 4,2 %), die Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,529$). In der Arbeit von Lupattelli et al. [87], bei der das 6-F-Angio-Seal™ in 278 retrograde und 1889 antegrade AFC-Punktionen auf Sicherheit untersucht wurde, wird eine ähnlich hohe Gesamtkomplikationsrate (retrograd 4,0 % vs. antegrad 2,5 %) beschrieben. Dabei lag die Major-Komplikationsrate retrograd/antegrad bei 1,8 % vs. 1,1 %. Auch dieses Ergebnis stimmt mit unseren Ergebnissen überein (1,2 % vs. 1,4 %). Auf der anderen Seite untersuchten Modi et al. [94] retrospektiv 147 Patienten nach Applikation des 6-F-

Angio-Seals™ in 122 antegrade und 35 retrograde Punktionen und fanden ebenfalls eine etwas höhere Komplikationsrate nach retrograder Angio-Seal™-Applikation (5,7 % vs. 3,3 %), aber ohne statistische Signifikanz. Obwohl sowohl die antegrade Punktion als auch die VS-Applikation schwieriger ist als die retrograde, scheint es nach retrograder Platzierung des Systems häufiger zu lokalen Hämatomen zu kommen (8 vs. 3 in dieser Studie). Möglicherweise kommt es beim Platzieren des Systems gegen den Blutfluss (retrograd) zu Bluttaustritt ins Gewebe vor der endgültigen „Sandwich-Kompression“, welcher später dann als lokales Hämatom erkennbar wird. Letztlich bleibt die Entwicklung kleiner Hämatome ohne weitere Konsequenz, so dass die Verwendung des Angio-Seals™ sowohl in antegrader als auch in retrograder Punktionsrichtung effektiv und sicher mit vertretbar niedriger Komplikationsrate gewertet werden kann.

5.2.3 Komplikationen

Der primäre Applikationserfolg für das Angio-Seal™ wird in der Literatur mit 91–100 % angegeben [6, 32, 41, 44, 89, 94, 130]. In dieser Studie wurde das Angio-Seal™ in 466 Fällen (98,9 %) erfolgreich appliziert. Diese Daten entsprechen denen aus der Literatur.

Die Gesamtkomplikationsrate in unserem Kollektiv betrug 4,9 % (23/471). Davon waren 17 (3,6 %) Minor- und 6 (1,3 %) Major-Komplikationen. Auch diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten aus der Literatur, die eine Komplikationsrate zwischen 0,8 % und 3,6 % beschreibt [1, 38, 94, 124, 128, 130, 132].

Am häufigsten waren lokale Hämatome mit 2,3 % (11 Patienten), die in allen Fällen ohne weitere Maßnahmen behandelt wurden. Gefolgt von persistierender Sickerblutung in 5 Fällen (1,1 %), von denen 3 eine Umstechungsnaht und 2 eine Kompressionsbehandlung erforderten. In mehreren Studien wird die Rate der lokalen Hämatome ohne Notwendigkeit einer Transfusion mit 1,6–14,5 % beziffert [32, 41, 65, 82, 155, 157]. Diese relativ weit divergierenden Zahlen beruhen auf unterschiedlicher Definition der Hämatomgröße (>5cm, $\geq 5 \times 5$ cm², jede tastbare Masse) und unterschiedlicher Interventionsart (diagnostisch, interventionell mit oder ohne Antikoagulanzen). Obwohl es die häufigste Komplikation ist, bleibt diese aber ohne relevante Konsequenz, da eine spezielle Behandlung nicht weiter erforderlich ist. Anders ist die persistierende Blutung, die unbehandelt in eine relevante Blutung mit Notwendigkeit zur Transfusion oder chirurgischer Intervention übergehen kann. Wu et

al. [157] berichten über 5 Fälle (7,7 %) mit einer Sickerblutung (3 x 3 cm² durchtränkter Verband) 1 Std. und 4 Std. nach Prozedurende. Andere berichten über 4,2 % Blutungsrate 6 Std. nach Prozedurende. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine engmaschige Kontrolle der Punktionsstelle bis zu 6 Stunden nach Intervention durchgeführt werden sollte.

Zwei weitere Komplikationen gehen auf das Scheitern der Angio-Seal™-Applikation zurück: ein kleines Hämatom, welches konservativ behandelt wurde, sowie eine Gefäßokklusion, die chirurgisch therapiert werden musste. Das Scheitern der VS-Applikation wird in der Literatur als ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte lokale Komplikationen mit einer Rate von 6,7 % beschrieben [6, 15, 145]. Abando et al. [1] beschreiben das Scheitern einer Applikation durch ein fehlerhaftes Platzieren des Ankers. In ihrer Studie beobachteten sie ein Versagen hauptsächlich beim 6-F-Angio-Seal™. Zusätzlich beschreibt Abando eine Gefäßokklusion erst 24 Std. nach Angio-Seal™-Applikation bedingt durch das Abheben eines Intimaplaques durch den Anker. Das Gefäß war deutlich verkalkt und musste chirurgisch endarteriektomiert werden. Das Kollagen fand man extraluminal liegend. In einer weiteren Studie [30] wurde in 5 von 742 Patienten (0,7 %) nach Angio-Seal™-Applikation ein Gefäßverschluss beobachtet. Auch diese wurden chirurgisch operiert. In unserer Studie kam es bei einem Fall (0,2 %) durch fehlerhafte Konnektion des Ankers an den Faden zu einem Abrutschen des Ankers ins Gefäßlumen und führte an der Punktionsstelle zu einem Verschluss. Auch bei diesem Patienten war das Gefäß verkalkt, es erfolgte eine operative Sanierung. Dieses Ergebnis unterscheidet sich nicht wesentlich von den Daten der Literatur [30, 36, 98, 136]. Die lokale Gefäßverschlussrate durch Angio-Seal™ ist vergleichbar mit denen anderer VS. Da aber das Angio-Seal™ über eine intraluminale Komponente verfügt, stellt diese ein zusätzliches potenzielles Risiko dar, einen Gefäßverschluss hervorzurufen [6, 41, 128], verstärkt bei Patienten mit einer relevanten Atherosklerose. Daher sollten pAVK-Patienten, die ein Angio-Seal™ erhalten, immer auf Symptome eines akuten Gefäßverschlusses hingewiesen werden.

5.2.4 Einflussfaktoren

Komorbiditäten und prädiktive Faktoren, die zu einem Anstieg der lokalen Komplikationen führen können, wurden in mehreren Studien beschrieben. Dazu gehören das weibliche Geschlecht, Alter >70 Jahre, Niereninsuffizienz, Diabetes

mellitus, Rauchen, Vorhandensein einer signifikanten pAVK, vorausgegangene Punktionen, Schleusengröße ≥ 8 F und gerinnungshemmende Therapie [32, 45, 78, 96, 98, 102, 147, 157]. Piper et al. beschreiben zusätzlich ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Herzinfarkt und COPD sowie bei Patienten mit kleiner Körperoberfläche („body surface area“) $< 1,6 \text{ m}^2$ [105]. Dagegen dokumentierten Berry et al. eine 1,6-fache Erhöhung der Inzidenz von Hämatomen und dadurch bedingte Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes mit jeder Steigerung des BMI um 5 Einheiten [14]. Dumont et al. stellten fest, dass ein systolischer Blutdruck $> 160 \text{ mmHg}$ mit einer 8-fach höheren Komplikationsrate assoziiert ist [42].

Verglichen mit dieser Studie traten alle 6 Major-Komplikationen (1,3 %) bei Patienten im höheren Alter auf (Major 74,5 vs. Minor 68,4 Jahre). Dieser Wert war aber statistisch nicht signifikant. Auch für Patienten > 70 Jahre zeigte sich in unserer Studie keine erhöhte Komplikationsrate im Vergleich zu Patienten < 70 Jahre (4,5 % vs. 5,3 %, $p=0,831$; OR 0,84 (0,36–1,94)). Bei Patienten mit Major-Komplikationen lag das durchschnittliche Alter (74,5 Jahre \pm 17,9) zwar höher als bei den anderen beiden Gruppen (ohne Komplikation: 69,6 \pm 12,1 und Minor-Komplikation: 68,4 \pm 10,0), aber das Alter streut in der Gruppe Major-Komplikationen sehr breit und liegt zwischen 48 und 94 Jahren mit einer SD = 17,9. Außerdem ist die Fallzahl ($n=6$) sehr niedrig. Sowohl die (vergleichsweise) große Streuung als auch die geringe Anzahl an Patienten erschweren den Nachweis signifikanter Unterschiede. Eine geschlechtsspezifisch erhöhte Komplikationsrate ließ sich in unserem Kollektiv auch nicht erkennen ($p=0,818$). Die Annahme einer erhöhten Komplikationsrate bei Frauen wegen kleinerem Gefäßdurchmesser wie sie bei Eggebrecht et al [45] beschrieben wird, konnte in dieser Studie aufgrund fehlender Daten zum Gefäßdurchmesser nicht dargestellt werden. Bis auf Rauchen und Urokinase ($p=0,043$ und $p=0,008$) stellten die übrigen Risikofaktoren keine Assoziation zu erhöhter Komplikation dar. Der Nikotinabusus ist der stärkste Risikofaktor bei Entstehung und Progression der pAVK. Knapp 70 % der Patienten in dieser Studie hatten die Indikation zur Intervention aufgrund einer pAVK, 60 % davon hatten ein fortgeschrittenes Stadium III und IV nach Fontaine. Leider war in dieser Studie der Grad der Verkalkung im Bereich der AFC nicht erhebbar. Von den 471 Patienten waren 168 (36 %) Raucher. 5 der 6 Major-Komplikationen ereigneten sich bei Rauchern, wobei 4 operativ behandelt werden mussten. Eins davon erhielt wegen starker Verkalkung der Leiste zusätzlich eine TEA, so dass man bei dieser

Patientengruppe von einer höheren atherosklerotischen Veränderung der Gefäßwand ausgehen kann, womit sich die höhere Komplikationsrate erklären lässt.

5.3 Gesundheitsökonomische Auswirkung

Der ökonomische Nutzen von VS ist bis heute immer noch zweifelhaft. Idealerweise sollen VS kosteneffektiv sein. Kosteneffizienz ist allerdings sehr komplex und daher schwer zu analysieren. Neben Kummulativkosten für VS, Behandlung und Personal muss die Frequenz der Komplikationen im eigenen Institut und die Höhe der Erstattungen im jeweiligen Gesundheitswesen (USA, Europa) berücksichtigt werden. Auch der Vergleich zur manuellen Kompression oder anderer externer Kompressionshilfen spielt eine Rolle. VS kosten zwischen 150 und 200 US-Dollar, während 50 bis 100 US-Dollar für Kompressionshilfen oder Hämostasepads bezahlt werden [36, 18]. Verglichen mit dem FemoStop (110 \$) kann durch Verwendung eines Angio-Seals™ VS (190 \$) eine Kostenreduktion von 44 US-Dollar pro PCI erreicht werden, vorausgesetzt die Kompressionstherapie kostet mindestens 66 US-Dollar und eine Komplikation durchschnittlich 4800 Dollar. Nach diagnostischen Prozeduren ist aber mit einer Kostenneutralität zu rechnen, da eine niedrigere Komplikationsrate zu erwarten ist [113]. Auf der anderen Seite kann der Übergang einer stationären in eine ambulante Behandlung kosteneffektiv sein und 70 Euro pro Patient einsparen, wenn z. B. eine frühere Mobilisierung durch Einsatz von Perclose (225 €) im Vergleich zur manuellen Kompression ermöglicht wird [115]. In einem Gesundheitssystem mit höherer Erstattung für stationäre Behandlungen wie in den USA ist dies jedoch nicht sinnvoll. Nimmt man eine 3-prozentige Rate an Major-Komplikationen bei der manuellen Kompression an, so lässt sich, bei einem Kostenfaktor von 8000 US-Dollar pro Komplikation, ein Kostenersparnis durch Einsatz des Angio-Seal™-Systems erst bei einer 50-prozentigen Reduktion der Rate an Gesamtkomplikationen erzielen. Dabei sind Kosten von etwa 120 US-Dollar für das Angio-Seal™-System berücksichtigt [80]. Durch Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes und Schonung der Personalressourcen sind potenzielle Kostenersparnisse zu erwarten [118].

Letztlich bleibt die Frage nach Kosteneffizienz offen und im Wesentlichen vom verwendeten System und der jeweiligen Komplikationsrate im betreffenden Institut sowie dem lokalen Abrechnungswesen der Gesundheitskassen abhängig.

Diese Studie ist limitiert durch ihr retrospektives Design und die geringe Komplikationsrate bei niedriger Fallzahl. Eine Zusammenführung der Major- und Minor-Komplikationen war notwendig, um eine statistisch sinnvolle Auswertung der Daten zu erlangen. Dies erschwert den Vergleich mit den Daten aus der Literatur. Des Weiteren erfolgte die Untersuchung der Leiste postprozedural in den meisten Fällen klinisch ohne routinemäßigen Einsatz von Ultraschall. Somit bleiben subklinisch verlaufende, kleine Pseudoaneurysmen, die bekanntlich zu Spontanthrombosierung neigen, nicht entdeckt. Im Weiteren waren der Arteriendurchmesser und der Stenosegrad am Punktionsort nicht regelhaft zu erheben. Auch eine Gerinnungsanalyse zum Zeitpunkt der Angio-Seal™-Applikation wurde nicht routinemäßig durchgeführt. In Anbetracht der unvollständigen Daten sind die Ergebnisse dieser Studie vorsichtig zu beurteilen. Eine prospektive Studie mit strukturiertem Protokoll zu Datenerhebung, Gerinnungsanalyse, Abschlussangiogramm am Ende der Untersuchung zur Verifizierung der Punktionshöhe, Verkalkungsgrad und Gefäßdurchmesser sowie postinterventionell routinemäßigem Einsatz von Ultraschall zur Beurteilung der Leiste wäre wünschenswert.

6. Schlussfolgerung

Eine Off-Label-Anwendung des Angio-Seals™ führte in dieser Studie im Vergleich zur On-Label-Anwendung zu einer signifikant höheren Komplikationsrate (10,6 % vs. 3,4 %). Geschuldet ist diese erhöhte Rate an Komplikationen größtenteils der Verwendung von Urokinase länger als 24 Stunden im Rahmen einer Lysetherapie und damit verbundener prolongierter Liegedauer der Schleuse. Daher sollte die Anwendung des Angio-Seals™ in Off-Label-Situationen immer kritisch abgewogen werden. Nach Lysetherapie sollte das VS, entsprechend den Angaben des Herstellers, nicht routinemäßig angewendet werden. Auch bei Rauchern ist die Indikation zur Anwendung des Angio-Seals™ sehr streng zu stellen. Diese Patienten zeigten in dieser Studie eine signifikant höhere Komplikationsrate ($p=0,043$), vermutlich aufgrund einer bereits atherosklerotisch signifikant veränderten Gefäßwand, die bekanntermaßen bei Rauchern hochwahrscheinlich ist. Daher ist es ratsam, vor Applikation des Angio-Seals™ ein Angiogramm vom Punktionsgefäß zu erstellen und die Indikation abzuwägen. Hinsichtlich der Punktionsrichtung zeigte das Angio-Seal™ sowohl in ante- als auch in retrograder Richtung ein vergleichbares Risiko und ist somit als sicher und effektiv in beide Punktionsrichtungen zu werten.

7. Zusammenfassung

Hintergrund: Im Vergleich zur manuellen Kompression verkürzt das Angio-Seal™-Gefäß-Verschluss-System nach diagnostischen und therapeutischen endovaskulären Interventionen die Hämostasezeit, ermöglicht eine schnelle Mobilisierung und erhöht den Patientenkomfort. Bei regelrechter Anwendung ist dessen Sicherheit und Wirksamkeit in mehreren Studien gezeigt worden. Allerdings liegen in der Off-Label-Anwendung, abweichend von den Empfehlungen des Herstellers, nur wenige Daten über die Sicherheit des Systems vor. Daher wollen wir mit dieser Arbeit die Sicherheit und Wirksamkeit des Angio-Seals™ in der Off-Label-Anwendung überprüfen.

Methode: Wir haben eine retrospektive Analyse von allen Patienten, die zwischen November 2013 und Juli 2016 an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Uniklinik Marburg einen 6-F- oder 8-F-Angio-Seal™ nach Punktion der *Arteria femoralis* erhalten haben, durchgeführt. Die Patienten wurden nach On-Label und Off-Label-Kriterien in zwei Gruppen eingeteilt. Die Rate an Komplikationen in der Off-Label-Gruppe wurde mit der in der On-Label-Gruppe verglichen. Ferner wurde die Komplikationsrate nach ante- vs. retrograder Applikation analysiert und zuletzt der Einfluss möglicher Risikofaktoren statistisch ausgewertet.

Ergebnisse: Bei insgesamt 471 Punktionen wurde das Angio-Seal™ 6 F oder 8 F verwendet. Davon erfüllten 94 (20,0 %) die Off-Label-Kriterien und 377 (80 %) waren *on label*. Bei 98,9 % wurde das Angio-Seal™ erfolgreich appliziert. Bei insgesamt 23 (4,9 %) Patienten traten Komplikationen auf (3,6 % Minor- und 1,3 % Major-Komplikationen). Die Rate der lokalen Komplikationen *off label* vs. *on label* zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied (10,6 % vs. 3,4 %, OR 3,33; 95 % CI: 1,40–7,93; p=0,012).

Nach antegrader Angio-Seal™-Applikation kam es bei 9 (4,2 % von 216) Patienten zu einer lokalen Komplikation und nach retrograder Applikation ereigneten sich 14 (5,5 % von 255) Komplikationen. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p=0,529; OR 1,34; 95 % CI:0,57–3,15).

Neben Nikotinabusus zeigten die Langzeit-Lyse mit Urokinase länger als 24 Std., eine Liegedauer der Schleuse >24 Std. und ein INR >2 unter laufender Marcumartherapie eine erhöhte Assoziation zu höherer Komplikationsrate.

Praktische Schlussfolgerung: Die erhöhte Komplikationsrate in der Off-Label-Gruppe geht hauptsächlich zu Lasten der Patienten mit einer Langzeit-Lysetherapie. Diese stellten mit 46,8 % (44 von 94) den größten Anteil der Off-Label-Gruppe in dieser Studie dar. Sie erhielten Urokinase im Durchschnitt 55,63 Stunden lang und dementsprechend lag die Schleuse für die Dauer der Therapie im Gefäß. Von insgesamt 10 Komplikationen in der Off-Label-Gruppe traten allein bei diesen Lysepatienten 7 Komplikationen auf. Vor diesem Hintergrund sehen wir ein erhöhtes Risiko für das Auftreten lokaler Komplikationen nach Anwendung des Angio-Seals™-VS unter Lysetherapie, die länger als 24 Stunden dauert. Daher raten wir analog zu den Vorgaben des Herstellers zu einem Verzicht auf routinemäßiger Angio-Seal™-Applikation nach Lysetherapie länger als 24 Stunden. Auch unter therapeutischer Marcumarisierung sollte das VS nur nach kritischer Abwägung verwendet werden.

Die in der Literatur beschriebenen prädiktiven Faktoren für das Auftreten von lokalen Komplikationen führten in unserem Kollektiv bis auf Nikotinabusus zu keinem statistisch signifikanten Anstieg der Ereignisse. Nikotin spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Progression der Arteriosklerose, so dass eine fortgeschrittene Gefäßverkalkung doch zu Einschränkungen in der Anwendung des Angio-Seals™ führen kann. Es sollte vor Applikation des Angio-Seals™ routinemäßig ein Angiogramm des Punktionsgefäßes angefertigt werden, um die Beschaffenheit des Gefäßabschnittes zu verifizieren und die Entscheidung zur Verwendung zu unterstützen. Sowohl nach antegrader als auch nach retrograder Punktion war die Verwendung des Angio-Seals™ sicher und effizient mit einem vertretbaren Risiko.

8. Summary

Background: Compared to manual compression, the Angio-Seal™ vascular closure device shortens the hemostasis time after diagnostic and therapeutic endovascular interventions, enables early mobilization and increases patient comfort. Several studies demonstrated its safety and efficacy when used properly. However, there is little data available on the safety of the device for off-label use. In this study, we address this gap and present data on the safety and efficacy of the Angio-Seal™ for off-label use.

Method: We conducted a retrospective analysis of all patients who received a 6-F or 8-F Angio-Seal™ after puncture of the femoral artery between November 2013 and July 2016 at the Department of Diagnostic and Interventional Radiology of the University of Marburg. Patients who had the Angio-Seal™ were divided into two groups according to on-label and off-label criteria. We compared the complication rate in the off-label group to that in the on-label group. We also analyzed the likelihood of complications after ante- compared to retrograde puncture and evaluated the influence of possible risk factors on the complication rate.

Results: The Angio-Seal™ 6 F or 8 F was used for a total of 471 punctures. Of these, 94 (20.0%) met the off-label criteria and 377 (80%) were on-label. Successful device deployment was achieved in 98.9% of cases. Complications occurred in 23 (4.9%) patients out of 471 (3.6% minor and 1.3% major complications). The complication rate for off-label use was statistically different from that of on-label use (10.6% vs. 3.4%, OR 3.33, 95% CI: 1.40-7.93, $p = 0.012$).

Nine patients out of 216 (4.2%) had local complications following antegrade Angio-Seal™ application compared to 5.5% (14 out of 255) following retrograde administration. The difference was not statistically significant ($p = 0.529$, OR 1.34, 95% CI: 0.57-3.15).

Nicotine abuse, long-term lysis with urokinase for more than 24 hours, dwelling time of the sheath in the vessel > 24 hours and an INR > 2 following Marcumar therapy were positively associated with higher likelihood of experiencing complications at the vascular access site.

Practical conclusion: The increased risk of complications in the off-label group was mainly because of its higher percentage of patients with long-term lysis therapy. At 46.8% (44 out of 94), these patients represented the largest share of the off-label group in this study. They received a therapy with urokinase for an average of 55.63 hours and, accordingly, the sheath remained in the vessel for the duration of this therapy. Out of a total of 10 complications in the off-label group, 7 complications occurred in these lysis patients alone. With this in mind, we see an increased risk of local complications after using Angio-Seal TM closure device with lysis therapy lasting more than 24 hours. As a result, we advise against the routine use of Angio-Seal TM after lysis therapy for longer than 24 hours which is in line with the manufacturer's instructions. Even for patients who are anticoagulated with Marcumar, the closure device should be used only after careful consideration.

With the exception of nicotine abuse, none of the predictive factors known from previous studies to be responsible for local complications were found to cause a statistically significant increase of the events. Nicotine plays a central role in the development and progression of arteriosclerosis. Consequently, advanced vascular calcification may lead to limitations in the use of Angio-Seal TM. An angiogram of the puncture vessel should be routinely made prior to the application of the Angio-Seal TM to verify the condition of the vascular segment and aid in the decision to apply.

After both antegrade and retrograde puncture, the use of the Angio-Seal TM was safe and efficient within a reasonable risk.

9. Abkürzungen:

A.	<i>Arteria</i>
ACT	Activated clotting time (aktivierte Koagulationszeit)
AFC	<i>Arteria femoralis communis</i>
APF	<i>Arteria profunda femoris</i>
AFS	<i>Arteria femoralis superficialis</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
AV-Fistel	Arteriovenöse Fistel
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	Beziehungsweise
CI	Confidence interval
DM	Diabetes mellitus
FDA	Food and Drug Administration
HLP	Hyperlipidämie
IE	Internationale Einheiten
IFU	Instructions for Use
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
MC	Manuelle Kompression
Med.-Gruppe	Medikamenten Gruppe
min	Minuten
mmHg	Millimeter Quecksilber
Nicht-Med.-Gruppe	Nicht Medikamenten Gruppe
ns	Nicht signifikant
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RR	Blutdruck
sek	Sekunde
SIR	Society of Interventional Radiology
Std.	Stunden
TEA	Thrombendarteriektomie

tgl.	Täglich
t-PA	Tissue plasminogen Activator
TTA	Time to Ambulation (Zeit bis zur Mobilisation)
u. a.	Unter anderem
USA	United States of America
US	United States
v. a.	Vor allem
VS	Verschluss-System
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel

10. Literaturverzeichnis

1. Abando A¹, Hood D, Weaver F, Katz S. The use of the Angioseal device for femoral artery closure. *J Vasc Surg.* 2004 Aug;40(2):287-90.
2. Abu-Fadel MS¹, Sparling JM, Zacharias SJ, Aston CE, Saucedo JF, Schechter E, Hennebry TA. Fluoroscopy vs. traditional guided femoral arterial access and the use of closure devices: a randomized controlled trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Oct 1;74(4):533-9
3. Aker UT¹, Kensey KR, Heuser RR, Sandza JG, Kussmaul WG 3rd. Immediate arterial hemostasis after cardiac catheterization: initial experience with a new puncture closure device. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1994 Mar;31(3):228-32.
4. Altin RS¹, Flicker S, Naidech HJ. Pseudoaneurysm and arteriovenous fistula after femoral artery catheterization: association with low femoral punctures. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 Mar;152(3):629-31
5. Ansel G, Yakubov S, Neilsen C, Allie D, Stoler R, Hall P, Fail P, Sanborn T, Caputo RP. Safety and efficacy of staple-mediated femoral arteriotomy closure: results from a randomized multicenter study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Apr;67(4):546-53.
6. Applegate RJ¹, Grabarczyk MA, Little WC, Craven T, Walkup M, Kahl FR, Braden GA, Rankin KM, Kutcher MA. Vascular closure devices in patients treated with anticoagulation and IIb/IIIa receptor inhibitors during percutaneous revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 3;40(1):78-83.
7. Applegate RJ¹, Rankin KM, Little WC, Kahl FR, Kutcher MA. Restick following initial Angioseal use. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003 Feb;58(2):181-4.
8. Applegate RJ¹, Sacrinty MT, Kutcher MA, Baki TT, Gandhi SK, Santos RM, Little WC. Propensity score analysis of vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention 1998-2003. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Apr;67(4):556-62.
9. Applegate RJ¹, Sacrinty MT, Kutcher MA, Baki TT, Gandhi SK, Santos RM, Kahl FR, Little WC. Propensity score analysis of vascular complications after diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention using thrombin hemostatic patch-facilitated manual compression. *J Invasive Cardiol.* 2007 Apr;19(4):164-70.

10. Applegate RJ, Turi Z, Sachdev N, Ahmed A, Szyniszewski A, Foster M, Pratsos A, Shapiro T, Yakubov S, Shavelle D. The Angio-Seal Evolution registry: outcomes of a novel automated Angio-Seal vascular closure device. *J Invasive Cardiol.* 2010 Sep;22(9):420-6.
11. Armstrong J, Chief PA, Division of Cardiovascular Medicine, Caritas St. Elizabeth's Medical Center, Boston, Massachusetts. Mechanical External Compression with FemoStop® plus. *Cath Lab Digest* 2003 Nov; 11(11)
12. Azmoon S, Pucillo AL, Aronow WS, Ebrahimi R, Vozzolo J, Rajdev A, Kalapatapu K, Ro JH, Hjemdahl-Monsen C. Vascular complications after percutaneous coronary intervention following hemostasis with the Mynx vascular closure device versus the AngioSeal vascular closure device. *J Invasive Cardiol.* 2010 Apr;22(4):175-8.
13. Babu SC¹, Piccorelli GO, Shah PM, Stein JH, Clauss RH. Incidence and results of arterial complications among 16,350 patients undergoing cardiac catheterization. *J Vasc Surg.* 1989 Aug;10(2):113-6.
14. Baim DS¹, Knopf WD, Hinohara T, Schwarten DE, Schatz RA, Pinkerton CA, Cutlip DE, Fitzpatrick M, Ho KK, Kuntz RE. Suture-mediated closure of the femoral access site after cardiac catheterization: results of the suture to ambulate and discharge (STAND I and STAND II) trials. *Am J Cardiol.* 2000 Apr 1;85(7):864-9.
15. Bangalore S¹, Arora N, Resnic FS. Vascular closure device failure: frequency and implications: a propensity-matched analysis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2009 Dec;2(6):549-56.
16. Bangalore S¹, Bhatt DL. Femoral arterial access and closure. *Circulation.* 2011 Aug 2;124(5):e147-56.
17. Bavry AA¹, Raymond RE, Bhatt DL, Chambers CE, DeNardo AJ, Hermiller JB, Myers PR, Pitts DE, Scott JA, Savader SJ, Steinhubl S. Efficacy of a novel procedure sheath and closure device during diagnostic catheterization: the multicenter randomized clinical trial of the FISH device. *J Invasive Cardiol.* 2008 Apr;20(4):152-6.
18. Bechara CF¹, Annambhotla S, Lin PH. Access site management with vascular closure devices for percutaneous transarterial procedures. *J Vasc Surg.* 2010 Dec;52(6):1682-96.

19. Beck, Angiographie der Hand: Diagnostik und Therapie, Historischer Überblick, Seite 3-8, Springer 1994
20. Berry C¹, Kelly J, Cobbe SM, Eteiba H. Comparison of femoral bleeding complications after coronary angiography versus percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004 Aug 1;94(3):361-3.
21. Biancari F¹, D'Andrea V, Di Marco C, Savino G, Tiozzo V, Catania A. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy of vascular closure devices after diagnostic angiography and angioplasty. *Am Heart J.* 2010 Apr;159(4):518-31.
22. Biondi-Zoccai GG¹, Agostoni P, Sangiorgi G, Dalla Paola L, Armano F, Nicolini S, Alek J, Fusaro M. Mastering the antegrade femoral artery access in patients with symptomatic lower limb ischemia: learning curve, complications, and technical tips and tricks. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Dec;68(6):835-42.
23. Bogart DB¹, Bogart MA, Miller JT, Farrar MW, Barr WK, Montgomery MA. Femoral artery catheterization complications: a study of 503 consecutive patients. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1995 Jan;34(1):8-13.
24. Boschewitz JM¹, Andersson M, Naehle CP, Schild HH, Wilhelm K, Meyer C. Retrospective evaluation of safety and effectiveness of the EXOSEAL vascular closure device for single vascular closure and closure after repeat puncture in diagnostic and interventional radiology: single-center experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 May;24(5):698-702.
25. Bose R¹, Schussler JM. Use of Angio-Seal closure device when the arteriotomy is above or below the common femoral artery. *Clin Cardiol.* 2011 Nov;34(11):700-2.
26. Branzan D, Sixt S, Rastan A, Schwarz T, Schwarzwälder U, Bürgelin K, Noory E, Beyersdorf F, Zeller T. Safety and efficacy of the StarClose vascular closure system using 7-F and 8-F sheath sizes: a consecutive single-center analysis. *J Endovasc Ther.* 2009 Aug;16(4):475-82.
27. Brooks, B. (1924). Intra-arterial injection of sodium iodid. *JAMA* 82, 1016-1019
28. Bui QT¹, Kolansky DM, Bannan A, Herrmann HC. "Double wire" angio-seal closure technique after balloon aortic valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010 Mar 1;75(4):488-92.
29. Caputo RP. Currently Approved Vascular Closure Devices. *Cardiac Interventions Today*, September/October 2012 S. 70–76.

30. Carey D¹, Martin JR, Moore CA, Valentine MC, Nygaard TW. Complications of femoral artery closure devices. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2001 Jan;52(1):3-7; discussion 8.
31. Chaudhuri A, York A, Dey R. Percutaneous vascular closure using an anchored collagen plug provides effective haemostasis following both antegrade and retrograde femoral arterial punctures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014 Aug;48(2):220-5.
32. Chevalier B¹, Lancelin B, Koning R, Henry M, Gommeaux A, Pilliere R, Elbaz M, Lefevre T, Boughalem K, Marco J, Dupouy P; HEMOSTASE Trial Investigators. Effect of a closure device on complication rates in high-local-risk patients: results of a randomized multicenter trial. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2003 Mar;58(3):285-91.
33. Chiu AH¹, Coles SR, Tibballs J, Nadkarni S. The StarClose vascular closure device in antegrade and retrograde punctures: a single-center experience. *J Endovasc Ther*. 2010 Feb;17(1):46-50.
34. Cox T¹, Blair L², Huntington C², Lincourt A², Sing R², Heniford BT². Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Manual Compression to Vascular Closure Devices for Diagnostic and Therapeutic Arterial Procedures. *Surg Technol Int*. 2015 Nov; 27:32-44.
35. Dariushnia SR, Gill AE, Martin LG, et al.: Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for diagnostic arteriography. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Dec;25(12):1873-81.
36. Dauerman HL¹, Applegate RJ, Cohen DJ. Vascular closure devices: the second decade. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 23;50(17):1617-26.
37. De Poli F, Leddet P, Couppie P, Daessle JM, Uhry S, Hanssen M. FemoSeal Evaluation Registry (FER). Prospective study of femoral arterial closure with a mechanical system on 100 patients who underwent angioplasty procedures. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2014 Nov;63(5):339-44.
38. de Swart H¹, Dijkman L, Hofstra L, Bär FW, Van Ommen V, Tordoir J, Wellens HJ. A new hemostatic puncture closure device for the immediate sealing of arterial puncture sites. *Am J Cardiol*. 1993 Aug 15;72(5):445-9.
39. Deuling JH, Vermeulen RP, Anthonio RA, van den Heuvel AF, Jaarsma T, Jessurun G, de Smet BJ, Tan ES, Zijlstra F. Closure of the femoral artery after

- cardiac catheterization: a comparison of Angio-Seal, StarClose, and manual compression. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Mar 1;71(4):518-23.
40. Doyle BJ¹, Godfrey MJ, Lennon RJ, Ryan JL, Bresnahan JF, Rihal CS, Ting HH. Initial experience with the Cardiva Boomerang vascular closure device in diagnostic catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Feb 1;69(2):203-8.
 41. Duffin DC¹, Muhlestein JB, Allisson SB, Horne BD, Fowles RE, Sorensen SG, Revenaugh JR, Bair TL, Lappe DL. Femoral arterial puncture management after percutaneous coronary procedures: a comparison of clinical outcomes and patient satisfaction between manual compression and two different vascular closure devices. *J Invasive Cardiol.* 2001 May;13(5):354-62.
 42. Dumont CJ¹. Blood pressure and risks of vascular complications after percutaneous coronary intervention. *Dimens Crit Care Nurs.* 2007 May-Jun;26(3):121-7.
 43. Eggebrecht H¹, Haude M, Baumgart D, Oldenburg O, Herrmann J, Bruch C, Hunold P, Neurohr C, von Birgelen C, Welge D, Katz MA, Erbel R. Hemostatic closure of arterial puncture site using Angio-Seal after diagnostic heart catheterization or coronary intervention. [Article in German] *Herz.* 1999 Dec;24(8):607-13.
 44. Eggebrecht H¹, Haude M, von Birgelen C, Woertgen U, Schmermund A, Baumgart D, Kaiser C, Naber CK, Kroeger K, Erbel R. Early clinical experience with the 6 French Angio-Seal device: immediate closure of femoral puncture sites after diagnostic and interventional coronary procedures. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001 Aug;53(4):437-42.
 45. Eggebrecht H¹, von Birgelen C, Naber C, Kröger K, Schmermund A, Wieneke H, Bartel T, Wörtgen U, Baumgart D, Haude M, Erbel R. Impact of gender on femoral access complications secondary to application of a collagen-based vascular closure device. *J Invasive Cardiol.* 2004 May;16(5):247-50.
 46. Ernst SM¹, Tjonjoegin RM, Schröder R, Kaltenbach M, Sigwart U, Sanborn TA, Plokker HW. Immediate sealing of arterial puncture sites after cardiac catheterization and coronary angioplasty using a biodegradable collagen plug: results of an international registry. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Mar 15; 21(4):851-5.

47. Fallahi A¹, Kim M. Initial experience of removal of 10-French sheaths using the 8-French Angio-Seal vascular closure device. *J Invasive Cardiol.* 2010 Mar; 22(3):130-1.
48. Farinas P. (1941). A new technique for the arteriographic examination of the abdominal aorta and its branches. *AJR* 46, 641-645
49. Fields JD¹, Liu KC, Lee DS, Gonda SJ, Dogan A, Gultekin SH, Nesbit GM, Petersen BD, Barnwell SL. Epub 2010 Jun 10. Femoral artery complications associated with the Mynx closure device. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Oct;31(9):1737-40.
50. Fitts J¹, Ver Lee P, Hofmaster P, Malenka D. Fluoroscopy-guided femoral artery puncture reduces the risk of PCI-related vascular complications. *J Interv Cardiol.* 2008 Jun;21(3):273-8
51. Fortes MC¹, Jindal G, Polifka AJ, Aldrich EF, Simard JM, Gandhi D. Low-angle vascular access for neurovascular procedures using the Arstasis AXERA access device. *J Vasc Interv Radiol.* 2013 May;24(5):693-7.
52. Fram DB¹, Giri S, Jamil G, Mitchel JF, Boden WE, Din S, Kiernan FJ. Suture closure of the femoral arteriotomy following invasive cardiac procedures: a detailed analysis of efficacy, complications, and the impact of early ambulation in 1,200 consecutive, unselected cases. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001 Jun;53(2):163-73.
53. Garrett PD¹, Eckart RE, Bauch TD, Thompson CM, Stajduhar KC. Fluoroscopic localization of the femoral head as a landmark for common femoral artery cannulation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005 Jun;65(2):205-7
54. Gerckens U, Cattelaens N, Müller R, Lampe EG, Grube E. Percutaneous suture closure of the femoral artery access after diagnostic heart catheter examination or coronary intervention. *Dtsch Med Wochenschr.* 1996 Nov 29; 121(48):1487-91.
55. Gerckens U, Cattelaens N, Lampe EG, Grube E. Management of arterial puncture site after catheterization procedures: evaluating a suture-mediated closure device. *Am J Cardiol.* 1999 Jun 15;83(12):1658-63.
56. Glasser O. WC Roentgen and the discovery of the Roentgen Rays. *Am J Radiol.* 1995; 165:1033-44.
57. Goswami NJ, Smalling RG, Sinha S, Gammon RS, Ramaiah VG. Comparison of the boomerang wire vascular access management system versus manual

- compression alone during percutaneous diagnostic and interventional cardiovascular procedures: The boomerang™ wire vascular access management trial II. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016 Jan 1;87(1):75-81.
58. Grandhi R, Kanaan H, Shah A, Harrison G, Bonfield C, Jovin T, Jankowitz B, Horowitz M. Safety and efficacy of percutaneous femoral artery access followed by Mynx closure in cerebral neurovascular procedures: a single center analysis. *J Neurointerv Surg.* 2014 Jul;6(6):445-50.
 59. Grandhi R, Zwagerman NT, Zhang X, Chen SH, Jadhav AP, Jovin T, Jankowitz BT. Initial experience with the AXERA 2 Femoral Access System in neurovascular procedures. *Interv Neuroradiol.* 2015 Jun;21(3):412-7.
 60. Gurm HS, Hosman C, Share D, Moscucci M, Hansen BB. Comparative safety of vascular closure devices and manual closure among patients having percutaneous coronary intervention. *Ann Intern Med.* 2013 Nov 19;159(10):660-6.
 61. Gurm HS, Hosman C, Hansen BB. Comparative Safety of Vascular Closure Devices. *Ann Intern Med.* 2014; 160:438-439.
 62. Hallak OK¹, Cubeddu RJ, Griffith RA, Reyes BJ. The use of the D-STAT dry bandage for the control of vascular access site bleeding: a multicenter experience in 376 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007 Jul-Aug;30(4):593-600.
 63. Haschek, E., Lindenthal, O., T. (1896). Ein Beitrag zur Verwertung der Photographie nach Röntgen. *Wien. Klin. Wschr.* 9, 63-64
 64. Henry M¹, Amor M, Allaoui M, Tricoche O. A new access site management tool: the Angio-Seal hemostatic puncture closure device. *J Endovasc Surg.* 1995 Aug;2(3):289-96.
 65. Hermanides RS¹, Ottervanger JP, Dambrink JH, de Boer MJ, Hoorntje JC, Gosselink AT, Suryapranata H, Van't Hof AW; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Closure device or manual compression in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a randomized comparison. *J Invasive Cardiol.* 2010 Dec;22(12):562-6.
 66. Hermiller JB¹, Simonton C, Hinohara T, Lee D, Cannon L, Mooney M, O'Shaughnessy C, Carlson H, Fortuna R, Zapien M, Fletcher DR, DiDonato K, Chou TM. The StarClose Vascular Closure System: interventional results from the CLIP study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006 Nov;68(5):677-83.

67. Heuck F., Macherauch, Forschung mit Röntgenstrahlen, Bilanz eines Jahrhunderts 1895-1995, Springer Verlag 1995
68. Hon LQ, Ganeshan A, Thomas SM, Warakaulle D, Jagdish J, Uberoi R. An overview of vascular closure devices: what every radiologist should know. *Eur J Radiol.* 2010 Jan;73(1):181-90.
69. http://www.morrisinnovative.com/wp-content/uploads/2016/01/FISH_SP_InstructionsForUse.pdf
70. <http://www.terumo.com/products/closure/angio-seal-vascular-closure-devices/angio-seal.html>
71. Huggins CE¹, Gillespie MJ, Tan WA, Laundon RC, Costello FM, Darrah SB, Tate DA, Cohen MG, Stouffer GA. A prospective randomized clinical trial of the use of fluoroscopy in obtaining femoral arterial access. *J Invasive Cardiol.* 2009 Mar;21(3):105-9
72. Jaspers L, Benit E. Immediate sheath removal after PCI using a Femostop is feasible and safe. Results of a registry. *Acta Cardiol.* 2003 Dec;58(6):535-7.
73. Jessup DB¹, Coletti AT, Muhlestein JB, Barry WH, Shean FC, Whisenant BK. Elective coronary angiography and percutaneous coronary intervention during uninterrupted warfarin therapy. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2003 Oct;60(2):180-4.
74. Jiang J¹, Zou J¹, Ma H¹, Jiao Y¹, Yang H¹, Zhang X¹, Miao Y¹. Network Meta-analysis of Randomized Trials on the Safety of Vascular Closure Devices for Femoral Arterial Puncture Site Haemostasis. *Sci Rep.* 2015 Sep 8;5:13761. doi: 10.1038/srep13761.
75. Kamper L., Haage P., Perkutane Zugänge zur endovaskulären PAVK-Therapie (Femoral, popliteal, pedal), *Radiologe* 2016 Jan; 56:223-232
76. Kamusella PC, Lüdtke CW, Scheer F, Andresen R, Wissgott C. Haemostasis with the FISH Vascular Closure Device after 6 French Transfemoral Accesses in Interventional Radiology: Clinical Results. *J Clin Diagn Res.* 2017 Feb;11(2):TC05-TC07.
77. Kiesz RS¹, Wiernek BK, Wiernek SL, Merritt C, Ybarra T, Iwanski A, Buszman PP, Szymanski R, Martin JL, Buszman PE. Cardiva Catalyst II vascular access management device in percutaneous diagnostic and interventional procedures with same-day discharge (Catalyst II trial). *J Endovasc Ther.* 2011 Feb;18(1):46-53.

78. Kim HY¹, Choo SW, Roh HG, Han H, Kim SS, Lee JY, Park YR, Lee SH, Shin SW, Park KB, Do YS, Cho SK, Lee IH, Kim SM, Byun HS, Jeon P. Efficacy of femoral vascular closure devices in patients treated with anticoagulant, abciximab or thrombolytics during percutaneous endovascular procedures. *Korean J Radiol.* 2006 Jan-Mar;7(1):35-40.
79. Koreny M¹, Riedmüller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Müllner M. *JAMA*. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. 2004 Jan 21;291(3):350-7.
80. Krause PB, Klein LW. Utility of a percutaneous collagen hemostasis device: to plug or not to plug? *J Am Coll Cardiol.* 1993 Nov 1;22(5):1280-2.
81. Kresowik TF¹, Khoury MD, Miller BV, Winniford MD, Shamma AR, Sharp WJ, Blecha MB, Corson JD. A prospective study of the incidence and natural history of femoral vascular complications after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Vasc Surg.* 1991 Feb;13(2):328-33.
82. Kussmaul, W., G., Buchbinder, M., Whitlow, P., L., et al. Rapid arterial hemostasis and decreased access site complications after cardiac catheterization and angioplasty: results of a randomized trial of a novel hemostatic device. *J. Am. Coll. Cardiol.* (1995) 25, 1685-1692
83. Lee WA¹, Brown MP, Nelson PR, Huber TS, Seeger JM. Midterm outcomes of femoral arteries after percutaneous endovascular aortic repair using the Preclose technique. *J Vasc Surg.* 2008 May;47(5):919-23.
84. Lehmann KG¹, Heath-Lange SJ, Ferris ST. Randomized comparison of hemostasis techniques after invasive cardiovascular procedures. *Am Heart J.* 1999 Dec;138(6 Pt 1):1118-25.
85. Life Science Intelligence Report 2011. Life Science Intelligence website. <http://www.lifescienceintelligence.com/market-reports-index.php>
86. Life Science Intelligence Report 2016. Life science Intelligence Website. <http://lsintel.com/market-reports-page.php?id=MDT16002>
87. Lupattelli T¹, Tannouri F, Garaci FG, Papa G, Pangos M, Somalvico F, Caravaggi C, Faglia E. Efficacy and safety of antegrade common femoral artery access closure using the Angio-Seal device: experience with 1889 interventions for critical limb ischemia in diabetic patients. *J Endovasc Ther.* 2010 Jun;17(3):366-75.

88. Manunga JM¹, Gloviczki P, Oderich GS, Kalra M, Duncan AA, Fleming MD, Bower TC. Femoral artery calcification as a determinant of success for percutaneous access for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2013 Nov;58(5):1208-12.
89. Martin JL¹, Pratsos A, Magargee E, Mayhew K, Pensyl C, Nunn M, Day F, Shapiro T. A randomized trial comparing compression, Perclose Proglide and Angio-Seal VIP for arterial closure following percutaneous coronary intervention: the CAP trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Jan 1;71(1):1-5.
90. Mego D¹, Thomas M, Stewart J, Rollefson W, Flaherty P, Murphy B, Ribeiro P. A poly-N-acetyl glucosamine hemostatic dressing for femoral artery access site hemostasis after percutaneous coronary intervention: a pilot study. *J Invasive Cardiol.* 2010 Jan;22(1):35-9.
91. Minko P¹, Katoh M, Gräber S, Buecker A. Obesity: an independent risk factor for insufficient hemostasis using the AngioSeal vascular closure device after antegrade puncture. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012 Aug;35(4):775-8.
92. Mlekusch W¹, Dick P, Haumer M, Sabeti S, Minar E, Schillinger M. Arterial puncture site management after percutaneous transluminal procedures using a hemostatic wound dressing (Clo-Sur P.A.D.) versus conventional manual compression: a randomized controlled trial. *J Endovasc Ther.* 2006 Feb;13(1):23-31.
93. Mlekusch W¹, Minar E, Dick P, Sabeti S, Bartok A, Haumer M, Bonelli M, Vormittag L, Koppensteiner R, Schillinger M. *Radiology.* Access site management after peripheral percutaneous transluminal procedures: Neptune pad compared with conventional manual compression. 2008 Dec;249(3):1058-63.
94. Modi S¹, Gadvi R, Babu S. Initial experience with Angioseal™: Safety and efficacy of the endovascular closure device. *Indian J Radiol Imaging.* 2013 Apr; 23(2):134-8.
95. Moretti C¹, Quadri G, Gaita F, Sheiban I. Pressure ulcer: an unreported complication of the Safeguard® hemostasis device. No need to crack under pressure. *Heart Int.* 2011;6(1):e3.
96. Muller DW¹, Shamir KJ, Ellis SG, Topol EJ. Peripheral vascular complications after conventional and complex percutaneous coronary interventional procedures. *Am J Cardiol.* 1992 Jan 1; 69(1):63-8.

97. Nader RG, Garcia JC, Drushal K, Pesek T. Clinical evaluation of SyvekPatch in patients undergoing interventional, EPS and diagnostic cardiac catheterization procedures. *J Invasive Cardiol.* 2002 Jun;14 (6):305-7.
98. Nasser TK¹, Mohler ER 3rd, Wilensky RL, Hathaway DR. Peripheral vascular complications following coronary interventional procedures. *Clin Cardiol.* 1995 Nov; 18(11):609-14.
99. Nguyen N, Hasan S, Caufield L, Ling FS, Narins CR. Randomized controlled trial of topical hemostasis pad use for achieving vascular hemostasis following percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 May 1;69 (6):801-7.
100. Nikolsky E¹, Mehran R, Halkin A, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, Negoita M, Fahy M, Krieger S, Moussa I, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Pocock SJ, Dangas G. Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Sep 15; 44(6):1200-9.
101. Omoigui NA¹, Califf RM, Pieper K, Keeler G, O'Hanesian MA, Berdan LG, Mark DB, Talley JD, Topol EJ. Peripheral vascular complications in the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT-I). *J Am Coll Cardiol.* 1995 Oct; 26(4):922-30.
102. Oweida SW¹, Roubin GS, Smith RB 3rd, Salam AA. Postcatheterization vascular complications associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Vasc Surg.* 1990 Sep; 12(3):310-5.
103. Patel MR, Jneid H, Derdeyn CP, Klein LW, Levine GN, Lookstein RA, White CJ, Yeghiazarians Y, Rosenfield K; American Heart Association Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Arteriotomy closure devices for cardiovascular procedures: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Nov 2;122(18):1882-93.
104. Peirce, E., C. (1951). Percutaneous femoral artery catheterization in man with special reference to aortography. *Surgical Gynecology and Obstetrics* 93, 56-74
105. Piper WD¹, Malenka DJ, Ryan TJ Jr, Shubrooks SJ Jr, O'Connor GT, Robb JF, Farrell KL, Corliss MS, Hearne MJ, Kellett MA Jr, Watkins MW, Bradley WA,

- Hettleman BD, Silver TM, McGrath PD, O'Mears JR, Wennberg DE; Predicting vascular complications in percutaneous coronary interventions. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Am Heart J.* 2003 Jun; 145(6):1022-9.
106. Popma JJ¹, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Campbell A, Chuang YC, Clark C, Merritt AJ, Bucher TA, Leon MB. Vascular complications after balloon and new device angioplasty *Circulation.* 1993 Oct; 88(4 Pt 1):1569-78.
 107. Pracyk JB¹, Wall TC, Longabaugh JP, Tice FD, Hochrein J, Green C, Cox G, Lee K, Stack RS, Tchong JE. A randomized trial of vascular hemostasis techniques to reduce femoral vascular complications after coronary intervention. *Am J Cardiol.* 1998 Apr 15; 81(8):970-6.
 108. Pruski MJ Jr, Blachut AM, Konkolewska M, Janas A, Hrycek E, Buszman PP, Kiesz RS. MynxGrip for Closure of Antegrade Puncture After Peripheral Interventions With Same-Day Discharge. *Vasc Endovascular Surg.* 2017 Feb;51(2):67-71.
 109. Rao SV, Ou FS, Wang TY, Roe MT, Brindis R, Rumsfeld JS, Peterson ED. Trends in the prevalence and outcomes of radial and femoral approaches to percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008 Aug;1(4):379-86.
 110. Rapoport S, Sniderman KW, Morse SS, Proto MH, Ross GR. Pseudoaneurysm: a complication of faulty technique in femoral arterial puncture. *Radiology.* 1985 Feb;154(2):529-30
 111. Rastan AI, Sixt S, Schwarzwälder U, Schwarz T, Frank U, Bürgelin K, Pochert V, Noory E, Amantea P, Gremmelmaier D, Müller C, Büttner HJ, Neumann FJ, Zeller T. VIPER-2: a prospective, randomized single-center comparison of 2 different closure devices with a hemostatic wound dressing for closure of femoral artery access sites. *J Endovasc Ther.* 2008 Feb;15(1):83-90.
 112. Resnic FS¹, Blake GJ, Ohno-Machado L, Selwyn AP, Popma JJ, Rogers C. Vascular closure devices and the risk of vascular complications after percutaneous coronary intervention in patients receiving glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *Am J Cardiol.* 2001 Sep 1; 88(5):493-6.
 113. Resnic FS, Arora N, Matheny M, Reynolds MR. A cost-minimization analysis of the angio-seal vascular closure device following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2007 Mar 15;99(6):766-70.

114. Resnic FS¹, Wang TY, Arora N, Vidi V, Dai D, Ou FS, Matheny ME. Quantifying the learning curve in the use of a novel vascular closure device: an analysis of the NCDR (National Cardiovascular Data Registry) CathPCI registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Jan;5(1):82-9.
115. Rickli H, Unterweger M, Sütsch G, Brunner-La Rocca HP, Sagmeister M, Ammann P, Amann FW. Comparison of costs and safety of a suture-mediated closure device with conventional manual compression after coronary artery interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002 Nov;57(3):297-302.
116. Roberts A, Collins J, Harlamert E, et al. Safeguard manual assist technique: the SMAT Study. *Cath Lab Digest.* 2008 Jun; Available from: <http://www.cathlabdigest.com/article/8818>.
117. Rowe VL¹, Lee W, Weaver FA, Etzioni D, Patterns of treatment for peripheral arterial disease in the United States: 1996-2005, *J Vasc Surg.* 2009 Apr;49(4):910-7
118. Sanborn TA¹, Gibbs HH, Brinker JA, Knopf WD, Kosinski EJ, Roubin GS. A multicenter randomized trial comparing a percutaneous collagen hemostasis device with conventional manual compression after diagnostic angiography and angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Nov 1; 22(5):1273-9.
119. Sanborn TA, Ogilby JD, Ritter JM, et al. Reduced vascular complications after percutaneous coronary interventions with a nonmechanical suture device: Results from the randomized RACE study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* 2004; 61:327-332
120. Sarin SN¹, Shah RK, Chun A, Akman A, Arora S, Rahbar R, Neville R, Venbrux AC. Use of the 8-F angio-seal vascular closure device in large-caliber arteriotomies. *J Endovasc Ther.* 2012 Aug;19(4):497-500.
121. Scheinert D¹, Sievert H, Turco MA, Schmidt A, Hauptmann KE, Mueller R, Dadourian D, Krankenberg H, Grube E. The safety and efficacy of an extravascular, water-soluble sealant for vascular closure: initial clinical results for Mynx. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007 Nov 1;70(5):627-33.
122. Schnyder G¹, Sawhney N, Whisenant B, Tsimikas S, Turi ZG. Common femoral artery anatomy is influenced by demographics and comorbidity: implications for cardiac and peripheral invasive studies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001 Jul; 53(3):289-95.

123. Schulz-Schüpke S et al., Comparison of vascular closure devices vs manual compression after femoral artery puncture: the ISAR-CLOSURE randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Nov 19;312(19):1981-7.
124. Schwartz BG¹, Burstein S, Economides C, Kloner RA, Shavelle DM, Mayeda GS. Review of vascular closure devices. *J Invasive Cardiol*. 2010 Dec; 22(12):599-607.
125. SEAL Trial Study Team. Assessment of the safety and efficacy of the DUETT vascular hemostasis device: final results of the safe and effective vascular hemostasis (SEAL) trial. *Am Heart J*. 2002 Apr; 143(4):612-9.
126. Seldinger, S., I. (1953). Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: A new technique. *Acta radiol* 39, 368- 376
127. Seto AH¹ et al. Real-time ultrasound guidance facilitates femoral arterial access and reduces vascular complications: FAUST (Femoral Arterial Access With Ultrasound Trial). *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Jul;3(7):751-8
128. Sheth RA¹, Walker TG¹, Saad WE², Dariushnia SR³, Ganguli S¹, Hogan MJ⁴, Hohenwarter EJ⁵, Kalva SP⁶, Rajan DK⁷, Stokes LS⁸, Zuckerman DA⁹, Nikolic B¹⁰; Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for vascular access and closure device use. *J Vasc Interv Radiol*. 2014 Jan;25(1):73-84.
129. Sicard, J., A., Forestier, G. (1923). Injections intravasculaires d'huile iodée sous controle radiologique. *Comptes Rendus des Seances de la Societe de Biologie* 88, 1200-1202
130. Silber S. 10 years of arterial closure devices: a critical analysis of their use after PTCA. *Z Kardiol*. 2000 May; 89(5):383-9.
131. Silber S¹. Hemostasis success rates and local complications with collagen after femoral access for cardiac catheterization: analysis of 6007 published patients. *Am Heart J*. 1998 Jan; 135(1):152-6.
132. Silber S¹. Rapid hemostasis of arterial puncture sites with collagen in patients undergoing diagnostic and interventional cardiac catheterization. *Clin Cardiol*. 1997 Dec; 20(12):981-92.
133. Silber S¹, Gershony G, Schön B, Schön N, Jensen T, Schramm W. A novel vascular sealing device for closure of percutaneous arterial access sites. *Am J Cardiol*. 1999 Apr 15; 83(8):1248-52.

134. Sridhar K1, Fischman D, Goldberg S, Zalewski A, Walinsky P, Porter D, Fenton S, Gupta B, Rake R, Gebhardt S, Savage M. Peripheral vascular complications after intracoronary stent placement: prevention by use of a pneumatic vascular compression device. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1996 Nov;39(3):224-9.
135. Stone PA¹, Campbell JE. Complications related to femoral artery access for transcatheter procedures. *Vasc Endovascular Surg.* 2012 Nov;46(8):617-23
136. Tavaris DR¹, Gallauresi BA, Lin B, Rich SE, Shaw RE, Weintraub WS, Brindis RG, Hewitt K. Risk of local adverse events following cardiac catheterization by hemostasis device use and gender. *J Invasive Cardiol.* 2004 Sep;16(9):459-64.
137. Tavaris DR, Wang Y, Jacobs S, Gallauresi B, Curtis J, Messenger J, Resnic FS, Fitzgerald S. Bleeding and vascular complications at the femoral access site following percutaneous coronary intervention (PCI): an evaluation of hemostasis strategies. *J Invasive Cardiol.* 2012 Jul;24(7):328-34.
138. Treitl M, Eberhardt KM, Maxien D, Behrends B, Reiser MF Arterial closure devices. What device for which clinical situation? [Article in German]. *Radiologe.* 2013 Mar;53(3):230-45.
139. Turi ZG., Overview of Vascular Closure. *Endovascular today*, 2006 April; S. 40-46.
140. Turi ZG (2008). An evidence-based approach to femoral arterial access and closure, *Rev Cardiovasc Med.* 2008 Winter; 9(1):7-18
141. Turi, Z. G. Overview of Vascular Closure. *Endovascular today*, 2010 May; S. 65–74.
142. Turi ZG. Overview of Vascular Closure. Annual review. *Endovascular Today*, 2009 February; S24-32.
143. Turi ZG1, Wortham DC, Sampognaro GC, Kresock FD, Held JS, Smith RD, Veerina KK, Hinohara T, Kaki A. Use of a novel access technology for femoral artery catheterization: results of the RECITAL trial. *J Invasive Cardiol.* 2013 Jan;25(1):13-8.
144. Vaitkus PT. A meta-analysis of percutaneous vascular closure devices after diagnostic catheterization and percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol.* 2004 May;16(5):243-6.
145. Vidi VD¹, Matheny ME, Govindarajulu US, Normand SL, Robbins SL, Agarwal VV, Bangalore S, Resnic FS. Vascular closure device failure in contemporary practice. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012 Aug;5(8):837-44.

146. Wager J, Gandhi RT, Powell A. Technical Approach to Antegrade Femoral Access. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2015 Jun;18(2):82-86
147. Waksman R¹, King SB 3rd, Douglas JS, Shen Y, Ewing H, Mueller L, Ghazzal ZM, Weintraub WS. Predictors of groin complications after balloon and new-device coronary intervention. *Am J Cardiol*. 1995 May 1; 75(14):886-9.
148. Waksman R¹, Scott NA, Ghazzal ZM, Mays R, Frerichs FA, Petersen JY, King SB 3rd. Randomized comparison of flexible versus nonflexible femoral sheaths on patient comfort after angioplasty. *Am Heart J*. 1996 Jun; 131(6):1076-8.
149. Ward SR¹, Casale P, Raymond R, Kussmaul WG 3rd, Simpfendorfer C. Efficacy and safety of a hemostatic puncture closure device with early ambulation after coronary angiography. *Angio-Seal Investigators. Am J Cardiol*. 1998 Mar 1; 81(5):569-72.
150. Warren BS, Warren SG, Miller SD. Predictors of complications and learning curve using the Angio-Seal closure device following interventional and diagnostic catheterization. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999 Oct;48(2):162-6.
151. Wheatley BJ¹, Mansour MA, Grossman PM, Munir K, Cali RF, Gorsuch JM, Cuff RF, Wong PY, Chambers CM. Complication rates for percutaneous lower extremity arterial antegrade access. *Arch Surg*. 2011 Apr;146(4):432-435
152. Wiechmann BN. Tibiopedal access for lower extremity arterial intervention: when to use and how to perform. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014 Sep;17(3):197-202.
153. Wiemer M1, Langer C, Fichtlscherer S, Firschke C, Hofbauer F, Lins M, Haude M, Debève C, Stoll HP, Hanefeld C. First-in-man experience with a new 7F vascular closure device (EXOSEAL™): the 7F ECLIPSE study. *J Interv Cardiol*. 2012 Oct;25(5):518-25.
154. Wong SC1, Bachinsky W, Cambier P, Stoler R, Aji J, Rogers JH, Hermiller J, Nair R, Hutman H, Wang H; ECLIPSE Trial Investigators. A randomized comparison of a novel bioabsorbable vascular closure device versus manual compression in the achievement of hemostasis after percutaneous femoral procedures: the ECLIPSE (Ensure's Vascular Closure Device Speeds Hemostasis Trial). *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Aug;2(8):785-93.
155. Wong HF¹, Lee CW, Chen YL, Wu YM, Weng HH, Wang YH, Liu HM. Prospective comparison of angio-seal versus manual compression for hemostasis

- after neurointerventional procedures under systemic heparinization. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Feb; 34(2):397-401.
156. Wong S.C., S. Papadakos, M. Brown, G. Gustafson. A small plug for a big hole: safety and efficacy of eight French Angioseal™ for closure of nine French arteriotomy site immediately following percutaneous coronary interventions. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 31, Supplement 1, 1998, Pages 101-102
157. Wu PJ¹, Dai YT², Kao HL^{3,4}, Chang CH⁵, Lou MF⁶. Access site complications following transfemoral coronary procedures: comparison between traditional compression and angioseal vascular closure devices for haemostasis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015 May 9;15:34.
158. Zhou ZJ¹, Cui K, Cao SP, Huang Z, Guo ZG, Xiu JC, Hou YQ. Evaluation of two arterial closure devices, Angioseal and Perclose, in coronary catheter interventions. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011 Oct; 31(10):1767-70.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der JLU-Gießen waren: Prof. Dr. med./ Dr. med.

A: Albus, Al Fakhri, Altmannsberger, Altland, Alzen, Artlich, Aslan, Auch

B: Banat, Battmann, Bauer, Baumann, Beck, Benedum, Beckmann, Bertram, Bohle, Brockmeier, Breithaupt, Bödecker, Barth, Bachmann, Birk, Bretzel, Blüters-Sawatski, Berthold, Braems,

C: Christ,

D: Dansou, Daentzer, Dreyer, Diemer, Dietrich, Dietzel, Dimpfel, Discher, Dudeck, Dralle,

E: Eikmann,

F: Fängewisch,, Faupel, Fegbeutel Fischer, Franz, Friedrich

G: Gallhofer, Geyer, Giese, Gerlich, Grimminger, Gortner, Gräf, Glanz, Gieler,

H: Haberberger, Habermann, Hackstein, Haas, Hamm, Heller, Heckers, Huber, Heinrich, Hagel, Hinsch, Hempelmann, Hauck,

J: Jarrar, Jürgensen,

K: Kaiser, Katz, Kaps, Karg, Klein, Kuchelmeister, Knecht, Käbisch, Klett, Klingmüller, Köhler, Klör, Kramer, Kilian, Kirschbaum, Kaufmann, Kießling,

L: Langer, Lang, Laube, Linder, Linn, Lohmeyer, Lindemann, Lüdecke, Laun, Lücke,

M: Maaß, Mandrakas, Matthias, Matthes, Müller, Moog, Moritz,

N: Neuhof, Niemeier, Nilles, Nöll

O: Olschewski, Oschmann,

P: Padberg, Pavlovic, Piper, Preissner, Pralle, Puille,

R: Rabe, Rau, Reiß, Riße, Roßkopf, Reiter, Reimer,

S: Seeger, Sibelius, Snipes, Stöckmann, Schmidt, Schlüter, Schott, Schulze, Scheer, Schäffer, Schiefer, Schütz, Steiner, Stracke, Strödter, Schranz, Schill, Schwemmle, Schnettler, Stahl, Scholz, Schulte, Stroh, Schultheis, Stürz,

T: Teschemacher, Traber, Traupe, Tillmanns,

V: Valerius, Vilmar, Velcovsky, Voss, Vogt, Vollerthun

W: Wagner, Waldecker, Welmer, Weyers, Weidner, Weiler, Willems, Winking,
Woltowitz, Wössmann, Wolter,

Z: Zimmermann

Danksagung

Zunächst möchte ich mich an dieser Stelle bei all denjenigen bedanken, die mich im vergangenen Jahr während der Anfertigung dieser Doktorarbeit mit Rat und Tat unterstützt und motiviert haben.

Danken möchte ich in erster Linie Herrn Professor Dr. med. Mahnken, Chefarzt der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie an der Uniklinik Marburg, der mich bei der Vorbereitung und Durchführung dieser Arbeit fachlich und organisatorisch vorbildlich beraten, gefördert und begleitet hat. Vielen Dank für die Zeit und Mühe, die Sie in meiner Arbeit investiert haben.

Ebenso gilt mein Dank meiner Kollegin Frau Sa-Ra Lie, die mich auf Schwächen bei der Korrektur der Arbeit hingewiesen hat und mich mit konstruktiven Ideen, Anregungen und zielführenden Diskussionen zur inhaltlichen Gestaltung der Arbeit unterstützt hat. Des Weiteren danke ich Fr. Nina Pühl für das Gegenlesen der Arbeit.

Danken möchte ich auch Frau Hiltrud Niggemann für die Unterstützung im Rahmen der statistischen Auswertungen.

Und schließlich gebührt besonderer Dank meiner Familie für die uneingeschränkte, liebevolle und bedingungslose Unterstützung.